

MANUAL DO CURSO DE REVISÃO DE MEDICINA INTENSIVA PEDIÁTRICA

TEXTOS

4ª Edição/2007



**ASSOCIAÇÃO DE MEDICINA
INTENSIVA BRASILEIRA**

Editores:

Eduardo Juan Troster (Coordenador)

João Fernando Lourenço de Almeida

Nilzete Liberato Bresolin

Arno Norberto Warth

Flávio Roberto Nogueira de Sa

COMISSÃO DO TÍTULO

Presidente: Dr. José Oliva de Proença Filho (SP)

Secretário: Dr. Constantino José Fernandes Jr. (SP)

Membros:

Dr. Marcelo Vieira Gomes (RJ)

Dr. Fernando Antonio Bottoni (MG)

Dr. Alberto José de Barros Neto (PE)

Dr. Cláudio Piras (ES)

DIRETORIA EXECUTIVA DA AMIB BIÊNIO – 2006/2007

Presidente: Dr. José Maria da Costa Orlando (SP)

Vice-Presidente: Dr. Waldemar Henrique Fernal (MG)

1º Secretário: Dr. Marcelo Mook (SP)

2º Secretário: Dr. Luiz Alexandre Alegretti Borges (RS)

1º Tesoureiro: Dra Rosa Goldstein Alheira Rocha (SP)

2º Tesoureiro: Dr. Afonso José Celente Soares (RJ)

ASPECTOS IMPORTANTES DO INTENSIVISTA PEDIÁTRICO

a) Conhecimento.

O campo de conhecimento é vasto. O intensivista pediátrico deve reconhecer e tratar as afecções em Pediatria com a complexidade e idiosincrasias.

O intensivista pediátrico deve dominar a fisiopatologia do paciente criticamente doente e os cuidados avançados de vida. Uma das características do paciente criticamente doente é a interdependência do sistema de órgãos e as necessidades frequentemente conflitantes de órgãos insuficientes. O intensivista é o árbitro dessas necessidades conflitantes. O suporte de vida implica uma abordagem apropriada da falência de órgãos. Daí a necessidade de conhecer e saber utilizar os procedimentos e a tecnologia de suporte de vida que inclui: monitorização respiratória e cardiovascular, técnicas de acesso vascular, abordagem das vias aéreas, hemofiltração arterio-venosa contínua e ressuscitação.

b) Capacidade de Coordenação da Equipe.

As necessidades de cuidado de enfermagem das crianças criticamente doentes é assustadora. A instabilidade inerente, a complexidade do cuidado, os problemas ligados ao tamanho pequeno fazem com que haja uma necessidade intensa de enfermeiros, fisioterapeutas e nutricionistas. Os problemas sociais demandam a presença de uma assistente social. O pediatra deve coordenar a equipe multiprofissional, e para esta tarefa é essencial sua capacidade de relacionamento pessoal e administrativo.

c) Professor.

O progresso contínuo em cardiologia, pneumologia, nefrologia, hepatologia para citar algumas áreas da Pediatria tem um impacto na terapia intensiva pediátrica. Na tecnologia é importante ter o critério de separar as novidades das inovações. Não devemos seduzirmos por aparelhos tecnológicos eletrônicos que apenas encarecem o tratamento e só alteram desfechos intermediários ("outcomes"), isto é, fisiológicos. Os pacientes devem morrer menos e sobreviver com menor morbidade. Desfechos apenas em melhora da complacência pulmonar ou no índice de oxigenação isoladamente sem impacto em sobrevida ou menor morbidade é encarecimento do tratamento sem beneficiar o paciente.

O intensivista pediátrico tem como responsabilidade assegurar uma educação continuada de toda equipe multiprofissional.

No ambiente universitário, o intensivista pediátrico ensina acadêmicos, residentes de pediatria, residentes de terapia intensiva, residentes de outras subespecialidades. A importância de integrar conhecimento de fisiologia, fisiopatologia, propedêutica e farmacologia em doenças como choque séptico, insuficiência respiratória aguda. Estado de mal epilético é crucial.

d) Aspecto Humanitário.

O intensivista pediátrico tem que ser mais do que um técnico. A prevalência de estresse, miséria e desespero na UTI é muito grande. Há a necessidade de um controle emocional muito grande para dar suporte a criança e seus familiares e manter um clima de trabalho razoável.

e) Bioética.

A morte, o paciente terminal, a pesquisa clínica, alocação de recursos escassos, direitos humanos exigem que o intensivista pediátrico estude bioética para evitar que viva em ambigüidade e ambivalência constantes. Deve interagir com a comissão de Bioética para exercer a Medicina de uma forma mais correta.

f) Pesquisa.

Os centros Médicos que praticam pesquisa exercem a especialidade de uma forma cientificamente mais correta. Existe a necessidade que todos contribuam para o aumento do conhecimento da especialidade. A filosofia do "publish or perish" pode resultar em trabalhos sem relevância clínica. Entretanto, em toda unidade alguns profissionais devem estudar metodologia científica para a produção de trabalhos consistentes e com validade externa. Estudos descritivos e relatos de caso têm valor científico e devem ser estimulados.

Esta introdução ao curso preparatório para prestar o TETIP foi um resumo do capítulo: "What is a Pediatric Intensivist?" do Prof. Bradley Fuhrman do seu excelente livro: "Pediatric Critical Care".

A subespecialidade é muito interessante e gratificante, porém seu preço é um desgaste físico e emocional. É importante que o médico tente preservar sua qualidade de vida: saúde, paz de espírito, harmonia familiar, esportes, música, hobbies, leitura não médica, a companhia gratificante de amigos... Com a remuneração limitada pelos recursos escassos na área de saúde é uma missão difícil, mas gratificante e dá uma plenitude muito grande. No ano de 2001 o produto Interno Bruto do Brasil, isto é, a soma de bens e serviços aqui produzidos foi de R\$1300 bilhões de reais. O orçamento federal para 2002 é de R\$279 bilhões, dos quais R\$ 17 bilhões foram para a Saúde. Isto significa que serão destinados um pouco mais de 1% do PIB para o maior patrimônio que temos que é a saúde.

A realização deste curso foi incentivada pelo Dr Norberto Freddi, como vice-presidente da AMIB, que sempre lutou pela nossa especialidade.

A elaboração do conteúdo cognitivo e da apostila foi coordenada pela Dra Lucilia Santana Faria que junta várias qualidades e virtudes profissionais e pessoais. Os outros palestrantes são Dr Hélio Massaharo Kimura, diarista do CTI Pediátrico do HC-FMUSP com uma experiência excelente de assistência e ensino, Dr Albert Bousso da CTI-Pediátrico do Hospital Universitário da FMUSP que é um "state of Art" ambulante frequentemente cita trabalhos da internet que ainda não foram publicados e "last but not least" pela Dra Flavia Andrea Krepel Foronda que junta o entusiasmo e drive da juventude com um bom tirocínio clínico.

Espero que gostem do curso. A avaliação crítica no final é bem-vinda para aprimorá-lo numa eventual próxima vez.

Boa Prova e desfrutem a especialidade com paixão, mas cuidando de vocês, visto que a gente não pode dar o que não tem.

Sumário

Parada Córdio Respiratória	1
Arritmias Cardíacas	23
Abordagem Inicial ao Politrauma	30
Distúrbios Ácido-Básicos	37
Distúrbios Hidro-Eletrolíticos	65
Choque	89
Ventilação Mecânica em Pediatria	118
Reanimação Neonatal	138
Hipoglicemia Neonatal	154
Mal Asmático	175
Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo	198
Nutrição Enteral e Parenteral	214
Cetoacidose Diabética	224
Insuficiência Adrenal	228
Queimados	231
Intoxicações	244
Acidentes por Animais Peçonhentos	253
Ventilação Mecânica não Invasiva	262
Distúrbios Respiratórios no Período Neonatal	282
Cardiopatias Congênitas e Pós-Operatório	312
Insuficiência Renal Aguda	364
Métodos Dialíticos	374
Uso de Hemoderivados	379
Emergências em Doença Falciforme	401
Anticoagulação	413
Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica	420
Infecção Relacionada a Cateter Venoso Central	427
Sedação, Analgesia e Bloqueio Neuro Muscular	433
TCE Coma	445
Estado de Mal Convulsivo	501
Princípios de Bioética	517
Morte Encefálica	520

REANIMAÇÃO CARDIORESPIRATÓRIA CEREBRAL

Lucilia Santana Faria

Nilzete Liberato Bresolin

I-EPIDEMIOLOGIA

A parada cardiorespiratória (PCR) em crianças em contraste com a PCR em adultos raramente é súbita e, mais freqüentemente, resulta da progressão de situações de desconforto respiratório, insuficiência respiratória ou choque. Nestas condições usualmente observa-se evolução para hipoxemia e/ou hipercapnia e apnéia associada à bradicardia e a seguir parada cardíaca em assistolia. A PCR pediátrica apenas raramente é causada por arritmia cardíaca primária. A prevalência da arritmia ventricular varia, nos diversos estudos, de acordo com critérios de inclusão e exclusão, intervalo de resposta do serviço médico de emergência (SME), dentre outros fatores. A fibrilação ventricular (FV) e a taquicardia ventricular (TV) são ritmos de parada cardíaca que ocorre mais comumente em adolescentes do que em lactentes e as taxas relatadas são $\leq 15\%$ dentre as vítimas pediátricas de PCR no ambiente pré-hospitalar. No entanto uma criança, previamente hígida que apresente perda súbita da consciência (testemunhada) deve sempre ter como provável diagnóstico arritmia primária. Destaca-se que a prevalência destes ritmos “chocáveis” (TV/FV) pode ser ainda maior em subgrupos de pacientes com fatores de risco tais como: miocardite, golpe violento sobre o tórax, cardiopatia congênita ou adquirida de base, pós-operatório de cirurgia cardíaca, história prévia de arritmia, síndrome do QT longo, distúrbios eletrolíticos graves, hipotermia profunda, intoxicação por fármacos/drogas.

A sobrevida nas crianças com PCR no ambiente pré-hospitalar varia entre 3% e 17% na maioria dos estudos e a maior parte dos sobreviventes apresenta dano neurológico irreversível. A parada respiratória isolada, em contraste, tem sobrevida superior a 50% quando prontamente reconhecida e atendida, e a maioria dos sobreviventes não apresenta danos neurológicos.

A PCR em pediatria acomete principalmente os extremos de idade, crianças menores que um ano e os adolescentes. Nas crianças até um ano as causas mais comuns de PCR são: síndrome de morte súbita, doenças respiratórias, obstrução de via aérea (incluindo aspiração de corpo estranho), submersão, sepse e doenças

neurológicas. Em adolescentes o trauma é a principal causa de PCR fora de ambiente hospitalar.

II- SUPORTE VITAL BÁSICO

1. Avaliação do nível de consciência e da dificuldade respiratória

O indivíduo que faz o atendimento inicial deverá rapidamente determinar se a criança está ou não consciente e avaliar a presença e extensão da lesão. A criança não deve ser movida desnecessariamente ou sacudida principalmente nos casos suspeitos de lesão de medula devido ao risco de agravo. Na criança não responsiva e respirando com dificuldade, o SME deve ser acionado imediatamente. A criança com desconforto respiratório tende a assumir uma posição que facilite a sua respiração e deve ser mantida na posição que lhe é mais confortável.

Os profissionais de saúde devem estar preparados para detectar “respiração adequada” nas vítimas de todas as idades e estar preparado para realizar manobras de oxigenação e ventilação.

Na criança não responsiva deve-se iniciar o atendimento básico e realiza-lo por aproximadamente **2 minutos antes de acionar o SME**. Se a criança estiver em parada respiratória, 2 minutos de oxigenação e ventilação efetivas podem prevenir evolução para parada cardíaca. Se não houver suspeita de trauma, e o indivíduo prestando o atendimento estiver sozinho, pode-se considerar mover a criança para perto do telefone, para que se possa acionar o SME.

2. Via aérea

O estabelecimento e a manutenção da patência da via aérea e a realização de uma ventilação adequada são os componentes mais importantes do suporte básico.

○ Avaliação e abertura da via aérea

O relaxamento dos músculos e o deslocamento posterior da língua podem levar a obstrução da via aérea em uma criança inconsciente. Assim, deve-se abrir a via aérea através de uma ligeira inclinação da cabeça - elevação do queixo. Nos casos de trauma, sempre que possível, opta-se pela tração anterior da mandíbula, sustentando-a através do seu ângulo, sem a extensão da cabeça. Não se deve fazer pressão sobre as estruturas moles abaixo do mento para não ocluir a via aérea. Se um objeto estranho ou vômito for visível, remova-o. Se a criança estiver consciente, mas com respiração difícil, não se deve

perder tempo tentando abrir a boca, e sim removê-la rapidamente para um local onde possa receber suporte avançado de vida. **A abertura das vias aéreas ainda é prioridade para vítima de trauma que esteja sem responsividade e com suspeita de lesão de coluna cervical.** Caso a elevação da mandíbula, sem a extensão do pescoço não abra a via aérea, os profissionais devem utilizar a manobra de inclinação da cabeça-elevação do queixo.

3. Ventilação

Após a abertura da via aérea, deve-se determinar se a criança está respirando. **Observa-se** a expansão do tórax, **ouve-se** a exalação do ar e **sente-se** o fluxo de ar exalado pela boca. Se a respiração espontânea estiver presente, a via aérea está patente e deve ser mantida. Se o lactente ou criança estiver não responsiva, sem evidência de trauma, e respirando efetivamente, o reanimador deve posicionar a vítima em posição de recuperação e acionar o serviço de emergência. Para colocar a vítima em posição de recuperação:

- mover a cabeça, ombros e dorso da vítima simultaneamente;
- colocar a vítima de lado;
- a perna que não está em contato com o chão deve ser dobrada e o joelho colocado à frente para estabilizar a vítima;
- se houver suspeita de trauma não se deve mover a vítima e caso haja necessidade de reanimação a vítima não deve ser colocada nesta posição.

○ Técnicas de ventilação direta

Se não se detectar respiração espontânea, o reanimador deve iniciar a ventilação, mantendo a via aérea patente. Se houver uma máscara unidirecional ou qualquer barreira para controle de infecção deve-se utiliza-la durante a ventilação direta. Entretanto o início da ventilação não deve ser retardado para que tal dispositivo seja obtido. Em crianças maiores que 1ano utiliza-se a técnica boca-a-boca ou boca–nariz, na impossibilidade de abertura da boca, como por exemplo, na presença de trisma. Em lactentes até um ano de idade, utiliza-se a técnica boca-a-boca-nariz, boca-boca ou boca-nariz se o socorrista for incapaz de cobrir a boca e o nariz do lactente. O reanimador deve **respirar normalmente** antes de fornecer duas ventilações de resgate 1 segundo cada (cada ventilação de resgate deve produzir elevação do tórax). **Ventilações mais longas podem diminuir o retorno venoso** ao coração e assim reduzir o enchimento cardíaco. O ar exalado pelo

reanimador contém oxigênio suficiente para as necessidades de uma vítima em PCR ou em parada respiratória.

- **Boca-a-boca**

Mantendo-se as vias aéreas pérvias, o reanimador deverá pinçar o nariz da vítima, usando o indicador e o polegar de uma de suas mãos, evitando assim escape do ar. A seguir, o reanimador deverá inspirar e selar a boca da vítima com os seus lábios. Iniciar com duas insuflações de 1 segundo cada, mantendo a seguir o ritmo respiratório de 12 a 20 insuflações por minuto (aproximadamente 1 ventilação a cada 3 a 5") para lactentes e criança e 10 a 12 ventilações por minuto (aproximadamente 1 ventilação a cada 5 a 6") para crianças maiores de 8 anos ou adultos. O volume a ser insuflado é determinado pela expansibilidade da caixa torácica. Se o ar não entrar livremente (o tórax não expandir) há duas possibilidades: a via aérea está obstruída ou é necessário maior volume e pressão na respiração. A abertura inadequada da via aérea é a causa mais comum de obstrução. Assim, caso a ventilação não seja efetiva deve-se repetir a manobra de permeabilização da via aérea, se necessário reposicionamento da cabeça. Na impossibilidade de expansibilidade adequada do tórax deve-se suspeitar de obstrução da via aérea por corpo estranho. Se houver um segundo reanimador, este poderá realizar uma compressão sobre a cricóide, deslocando a traquéia, comprimindo o esôfago contra a coluna, reduzindo a distensão gástrica e o risco de aspiração.

- **Boca-nariz**

Esta técnica deve ser preferencialmente utilizada quando a boca da vítima não conseguir ser aberta (trismo), estiver gravemente comprometida por trauma ou não se conseguir uma vedação adequada da boca. As insuflações são feitas diretamente no nariz da vítima, através da boca do reanimador.

- **Boca-a boca-nariz**

Em lactentes, principalmente abaixo de um ano de idade, deve-se dar preferência à manobra na qual o reanimador sela com seus lábios tanto a boca como o nariz da vítima.

- **Boca-a-estoma**

Consiste na insuflação de ar diretamente na estomia (cricotireotomia, traqueostomia) da vítima.

- **Boca- dispositivo intermediário unidirecional**

Existem dispositivos unidirecionais que podem ser utilizados entre a boca do reanimador e a boca da vítima para evitar o contato direto destas.

4. Circulação

Uma vez aberta a via aérea e após fornecer duas respirações de resgate deve-se determinar se há necessidade de massagem cardíaca.

- **Avaliação da circulação:**

- **checar pulsos**

Contrações cardíacas ineficazes ou ausentes são reconhecidas através da ausência de pulso em uma artéria central. Em crianças maiores de um ano de idade, deve-se palpar o pulso carotídeo. Em lactentes abaixo de um ano recomenda-se palpar a artéria braquial ou femoral. Para socorristas leigos a determinação do pulso pode ser difícil e em geral leva mais tempo do que o limite superior recomendado de 10 segundos, assim após as novas diretrizes do ano 2000, os socorristas leigos não são mais ensinados a palpar pulso e sim a procurar por sinais de circulação (respiração normal, presença de tosse ou movimento).

Se houver pulso e ausência de respiração espontânea recomenda-se fornecer: ventilações a uma frequência de 12 a 20 /min (1 a cada 3 a 5 segundos) para o lactente ou criança menor de 8 anos; e 10 a 12 ventilações por minuto (1 a cada 5 a 6 segundos) para adultos e crianças maiores de 8 anos até o retorno da respiração espontânea. Após aproximadamente 2 minutos acionar o SME.

Quando o **pulso não for palpável** ou a frequência cardíaca for menor que 60 bpm, com sinais de má perfusão sistêmica, devem ser iniciadas as compressões torácicas, coordenando compressões e ventilação (neste caso 8 a 10 ventilações por minuto, 1 ventilação a cada 6 a 8 segundos) e, após fornecer aproximadamente 2 minutos de RCP acionar o SME.

- **Compressões torácicas**

No lactente, a área de compressão é na metade inferior do esterno. Traçar uma linha intermamilar na região do esterno e massagear $\pm$ 2 cm abaixo desta linha, com o dedo médio e anular. A outra mão deverá estar mantendo a cabeça do lactente em posição. Os movimentos devem ter 1 a 2,5 cm de profundidade. A frequência de compressões deve ser de no mínimo 100 vezes por minuto. As compressões devem ser

coordenadas com as respirações numa relação de **30:2 em todas as idades (exceto em RN) se o socorrista estiver sozinho ou 15:2 se houver 2 socorristas em lactentes e crianças menores de 8 anos**. Séries mais longas de compressão melhoram o fluxo sanguíneo para o coração, cérebro e outros órgãos vitais.

Nos recém-nascidos (RN) ou lactentes jovens (até 1 ano) pode-se utilizar, na mesma posição, os dois polegares com as mãos envolvendo o tórax. Nesta situação o segundo reanimador deverá estar mantendo a posição da cabeça. Esta técnica de compressão torácica com os dois polegares das mãos envolvendo o tórax é a preferida para compressão torácica por profissionais de saúde no lactente quando 2 socorristas estiverem disponíveis pois proporciona um fluxo sanguíneo melhor do que a técnica dos dois dedos.

Na criança maior que 1 ano até 8 anos, usar uma das mãos para manter a posição da cabeça. Com a outra mão, localizar a região das compressões, dois dedos acima do apêndice xifóide, usando a região hipotenar da mão, ao longo do esterno. Levantar seus dedos para evitar pressionar as costelas da criança. Movimentos de 2,5 a 4 cm de profundidade, a uma frequência de aproximadamente 100 movimentos/min e relação de 15 compressões para 2 ventilações se houver 2 socorristas fazendo o atendimento.

As recomendações atuais são de que as compressões sejam fortes e rápidas e de que não se retire a mão da posição na fase de relaxamento, **mas se permita que o tórax volte a posição de repouso** após cada compressão. A duração da compressão e do relaxamento deve ser semelhante. Deve-se tentar minimizar a interrupção das compressões torácicas. Cada vez que as compressões torácicas são interrompidas, o fluxo sanguíneo cessa.

5. Uso de Desfibriladores Externos Automáticos (DEA)

Os DEA são recomendados para vítimas de parada cardíaca de 1 ano ou mais. As evidências não são suficientes para recomendar ou contra-indicar seu uso em lactentes com menos de 1 ano (Classe Indeterminada). Para colapso súbito testemunhado em uma criança, recomenda-se utilizar o DEA assim que estiver disponível. Para casos de PCR não testemunhada, em ambiente fora do hospital, utilizar o DEA após 5 ciclos (aproximadamente 2') de RCP. Atualmente, muitos DEA são equipados para fornecer doses menores, através do uso de pás menores, próprias para crianças, ou de uma chave redutora, ou através de outros meios para reduzir a dose de energia. No entanto, ao se aplicar RCP **em criança maior de 1 ano, se o DEA disponível não tiver um sistema redutor de doses, é preciso utilizar um DEA comum com pás para adultos**. Nunca

usar redutores de doses em crianças maiores de 8 anos ou adultos. A maioria dos DEA reconhece ritmos chocáveis em lactentes e crianças. **Enfatiza-se a superioridade e maior segurança dos DEA com ondas bifásicas sobre as monofásicas para desfibrilação. Tanto com a desfibrilação bifásica como com a monofásica, a dose inicial ainda é de 2J/Kg. As doses subseqüentes são de 4J/Kg.** Um desfibrilador bifásico para adultos irá fornecer uma dose de energia não progressiva de 150J (6J/kg para uma criança de 25 Kg). Um desfibrilador monofásico com doses progressivas fornecerá uma dose inicial de 200J (8J por kg em criança de 25 Kg). Como relatado anteriormente, a FV e a TV em crianças parece ser mais comum do que se suspeitava previamente, especialmente em crianças maiores do que 8 anos. A desfibrilação precoce da FV e da TV sem pulso é muito importante.

Importante: se houver um adulto com PCR não testemunhada (adulto já está inconsciente quando o socorrista chega ao local) e você pertence ao SME e está chegando ao local de atendimento com intervalo superior a 4 a 5 minutos, desde o acionamento do SME, deve-se realizar 5 ciclos (ou 2') de RCP antes de utilizar o DEA.

6.Obstrução das Vias Aéreas por Corpo Estranho

A presença de corpos estranhos pode resultar em perda de consciência e PCR e a a perda de consciência e a PCR podem resultar na aspiração de corpo estranho. Na faixa pediátrica, 90% dos casos de óbito por aspiração ocorrem em menores de 5 anos de idade e, destes, 65% são lactentes.

O corpo estranho mais comumente encontrado é composto por restos de alimentos não adequadamente cortados ou mastigados, aspirados durante a deglutição, ou após episódios de vômitos.

Deve-se sempre suspeitar de aspiração de corpo estranho quando uma criança apresentar tosse, estridor ou sibilos súbitos seguidos de desconforto respiratório, sem causa aparente, ou se já encontrarmos a criança inconsciente e não conseguirmos ventilá-la adequadamente.

A terminologia usada para diferenciar as vítimas de engasgo que necessitam intervenção das que não necessitam foi simplificada a partir de 2006. Os socorristas devem agir se observarem sinais de obstrução grave: oxigenação inadequada, aumento da dificuldade para respirar, tosse silenciosa, incapacidade para falar ou respirar.

- **Manobras de retirada de corpo estranho em crianças maiores conscientes**

A técnica mais utilizada para a remoção de corpos estranhos é conhecida como "manobras de Heimlich", compressões abdominais ou subdiafragmáticas.

Na criança consciente, essa técnica consiste no reanimador se posicionar por trás da vítima, com a vítima em pé ou sentada, envolvendo-a com os dois braços ao redor da cintura, dispondo uma das mãos em punho cerrado, com o polegar voltado para o abdome da vítima e apoiada pela outra mão, na altura da linha média abdominal, no seu terço superior, sem se aproximar do apêndice xifóide e bordos costais, e realizar movimentos compressivos rápidos, em direção torácica até que o corpo estranho seja expelido. **Se necessário, deve-se realizar uma série de até 5 compressões rápidas.** Com isto espera-se uma elevação diafragmática e conseqüente movimentação de ar dos alvéolos para fora, podendo expelir qualquer objeto em seu trajeto. O cuidado em realizar estas compressões fora dos rebordos costais e apêndice xifóide deve-se ao risco de ruptura de vísceras.

- **Manobras de retirada de corpo estranho em lactentes conscientes**

Em lactentes, frente ao risco de ruptura de vísceras pela compressão abdominal, opta-se pela técnica de golpes sucessivos sobre o dorso e compressões sobre o tórax. Deve-se posicionar o lactente em decúbito ventral sobre o braço do reanimador, mantendo a cabeça da criança firme, com pressão sobre a mandíbula, permitindo a manutenção das vias aéreas pérvias. Procede-se, então, a cinco golpes com a base da outra mão aberta, entre as escápulas da criança. Então se prossegue girando o lactente envolvido entre as duas mãos e dois braços do reanimador, como um sanduíche, colocando o lactente em posição supina apoiado sobre um braço, e com a outra mão realizam-se cinco compressões torácicas rápidas e forçadas no mesmo local das compressões torácicas (1/3 inferior do esterno, 1 dedo abaixo da linha intermamária). Lembrar de manter nestes dois métodos, a cabeça do lactente sempre mais baixa que o seu corpo.

Se a vítima ficar sem responsividade as recomendações atuais são: se houver um segundo reanimador presente este deve ser enviado para ativar o SME e deve-se iniciar as manobras de RCP. A cada vez que se proceder à abertura de via aérea (com a manobra de inclinação da cabeça-elevação do queixo), para aplicar as ventilações de resgate (durante a RCP) ele deve inspecionar a cavidade oral e remover quaisquer objetos, caso haja. Usar o dedo indicador como um gancho até a base da língua e tentar remover o corpo estranho apenas se o mesmo estiver visível (**nunca às cegas**). Manter a RCP por 5 ciclos ou 2 minutos e então ativar o SME (se houver apenas um reanimador).

Retornar para a criança e manter RCP até que o suporte avançado de vida chegue ao local. O motivo desta modificação é a simplificação uma vez que não se observaram evidências de que uma série complicada de manobras seja mais eficaz que uma simples RCP. Estudos demonstraram que as compressões torácicas realizadas durante a RCP aumentam a pressão intratorácica para níveis tão altos ou superiores aos obtidos pela compressão abdominal.

- **Extração de corpo estranho**

Deve-se evitar a retirada do corpo estranho às cegas, uma vez que em crianças estas tentativas têm resultado em aprofundamento do corpo estranho, agravando a obstrução além de poder resultar em lesões na boca e na garganta da vítima, ou no dedo do socorrista.

A manobra de **elevação da língua e da mandíbula**, apoiando-se os polegares do reanimador na base da língua da vítima e os demais dedos circulando os ramos da mandíbula com tração anterior **não é mais recomendada**.

III. SUPORTE VITAL AVANÇADO

Corresponde a manutenção da permeabilidade da via aérea, da ventilação e da circulação, porém, já em ambiente hospitalar ou com equipamento de emergência disponível.

1. Ventilação

- **com máscara**

As máscaras de ventilação permitem ventilar e oxigenar os pacientes com um equipamento respiratório. As máscaras são basicamente constituídas de um saco plástico ou de silicone, como reservatório de gases, uma entrada conectora padrão de 15mm/22mm, e um anel facial de material inflável, ou de consistência macia, semelhante aos materiais da bolsa de ventilação, para fixação na face da vítima. O tamanho adequado da máscara deve ser aquele que permita um selo facial da base do nariz até o mento, circundando tanto o nariz quanto à boca, não fazendo pressão sobre o globo ocular. A máscara pode ser ajustada à face da criança, fixando-se a mesma com os dedos indicadores e polegares da mão e sustentando-se a mandíbula com o terceiro dedo. Outra forma de fixação da máscara é utilizando as duas mãos, necessitando-se de um reanimador auxiliar para realizar as insuflações.

A distensão abdominal pode ser minimizada utilizando-se a manobra de Sellick (compressão da cartilagem cricóide) durante a ventilação assistida.

É importante estarmos atentos para, sempre que possível, utilizar máscaras faciais acopladas à bolsas de ventilação que tenham um reservatório, permitindo assim que a FiO_2 obtida seja de 90 a 100%. As bolsas sem reservatório fornecem uma FiO_2 aproximada de 40% a 60%. Durante a reanimação deve-se tentar utilizar a maior concentração possível de oxigênio para otimizar o transporte de oxigênio.

A ventilação com uma bolsa-valva-máscara, desde que realizada adequadamente, é equivalente a intubação traqueal nas emergências respiratórias, não havendo urgência em proceder a intubação, especialmente se não houver um profissional treinado para a este procedimento.

○ **intubação endotraqueal**

Durante a reanimação, quando não se obtém respiração espontânea ou quando se necessita de ventilação assistida prolongada, deve-se proceder a intubação endotraqueal.

As vantagens da intubação são:

- isolar a laringe e a traquéia da faringe, prevenindo-se a distensão gástrica e, conseqüentemente, diminuindo o risco de aspiração;
- facilitar a aspiração de secreções da via aérea;
- servir como via de acesso medicamentoso;
- permitir a instalação de pressão positiva ao final da expiração (PEEP).

○ **tubo endotraqueal**

Em geral o tubo utilizado em crianças até 8 anos não necessita de balonete, devido ao estreitamento anatômico natural ao nível da cricóide.

O diâmetro interno do tubo pode ser calculado pela seguinte fórmula, em crianças maiores do que 2 anos:

$$DI(mm) = \text{idade em anos} / 4 + 4$$

Para crianças maiores de 2 anos que necessitem tubos com balonete calcula-se o diâmetro interno do tubo com a seguinte fórmula:

$$DI(mm) = \text{idade em anos} / 4 + 3$$

Em recém-nascidos de termo se utilizam tubos 3,0 a 3,5mm de diâmetro interno. Durante o primeiro ano de vida 4,0 a 4,5mm. Pode-se ainda estimar o diâmetro do tubo pelo diâmetro do quinto dedo da criança.

A partir das recomendações da American Heart Association de 2005 enfatiza-se que **no ambiente intra-hospitalar, um TT com balonete é tão seguro quanto um TT sem balonete, para vítimas lactentes (exceto RN) e crianças. Em certas circunstâncias como complacência pulmonar inadequada, alta resistência das vias aéreas ou grande escape de ar pela glote, o uso de TT com balonete pode ser preferível desde que se preste atenção no tamanho e no posicionamento do TT e na pressão de insuflação do balonete (classe lia). Mantenha a pressão de insuflação do balonete < 20cm H₂O.**

- **técnica de intubação**

A técnica de intubação traqueal é mais difícil de ser dominada e mais perigosa do que previamente imaginado, devendo ser realizada apenas por profissionais treinados.

As lâminas do laringoscópio podem ser retas ou curvas. As lâminas retas devem ser utilizadas em **recém-nascidos e lactentes e crianças de 1 a 4 anos**, pois permitem uma melhor sustentação da língua contra o assoalho da boca, com uma melhor visualização da glote, que é mais cefálica e anteriorizada. As lâminas curvas são melhores utilizadas em crianças maiores, já que sua base é maior, permitindo um deslocamento mais adequado da língua.

- **confirmação do posicionamento do tubo**

Em geral, o tubo é fixado na altura do lábio superior, no número que corresponde a 3 vezes o número do tubo (ou seja, tubo nº 4,0 seria fixado no nº 12 no lábio superior). Para a confirmação do posicionamento do tubo até as novas diretrizes do ano 2000 se preconizava a confirmação clínica, por ausculta e posteriormente, a confirmação radiográfica. Na dúvida, inspeção visual do tubo. Atualmente se preconiza a confirmação clínica associada a uma ou mais técnicas de confirmação secundária, tais como:

- detectores colorimétricos de CO₂ expirado
- detectores capnográficos de CO₂
- o detector esofágiano (“cuff “ auto-inflável) pode ser considerado para criança com mais de 20 Kg que tenham perfusão adequada (classe

IIb), não existem evidências para recomendar ou contra-indicar seu uso em crianças durante PCR (classe indeterminada)

Se o tubo estiver na traquéia de uma criança que pese mais de 2 Kg e que tenha ritmo cardíaco de perfusão, o CO₂ exalado será detectado após 6 ventilações manuais com pressão positiva. Na criança em parada cardíaca o CO₂ exalado pode não ser detectado mesmo com posicionamento adequado do tubo traqueal (TT). Na **parada cardíaca o débito cardíaco é tão baixo que pouco CO₂ é fornecido aos pulmões e exalado**. Quando o tubo traqueal estiver no esôfago, após 6 ventilações com pressão positiva, não haverá detecção de CO₂. **As ventilações com pressão positiva eliminam qualquer gás exalado que possa ter sido forçado para o estômago**, durante a ventilação com bolsa-máscara, antes da intubação.

- **máscara laríngea (ML)**

As ML podem ser utilizadas para assegurar a via aérea em pacientes inconscientes. Com treinamento adequado as mesmas podem ser posicionadas de maneira segura e confiável em lactentes e crianças. Elas são amplamente utilizadas nos centros cirúrgicos. Clinicamente, a ventilação com ML parece ser equivalente à ventilação com TT e, apresenta como vantagem, em relação à colocação do TT, no ambiente pré-hospitalar, menor risco de dano à vítima. O domínio da técnica de inserção da ML, pelo menos em adultos, é mais simples de ser obtido do que a intubação traqueal. Em pediatria a intubação traqueal é uma habilidade difícil que requer extenso treinamento e prática freqüente em manequins para manutenção de destreza. A taxa de complicação de intubação pré-hospitalar é alta. Assim, a ML surge como um dispositivo de via aérea fisiologicamente equivalente, com alta taxa de sucesso e baixa taxa de complicações. Em PCR seu uso ainda é considerado um procedimento de classe indeterminada.

- **cricotirotomia**

É um procedimento raramente utilizado e que deve ser lembrado quando as demais tentativas de permeabilização da vias aéreas falharem. Deve-se proceder a perfuração da membrana cricóide (entre a cricóide e a cartilagem tiróide) utilizando-se uma agulha com trocarte (gelco 12 ou 14). A seguir esta agulha deve ser conectada a um adaptador de TT para início de ventilação com uma bolsa até a obtenção de uma via mais duradoura.

- **manejo da via aérea artificial**

Os pacientes com via aérea artificial podem desenvolver uma série de problemas agudos com risco de vida pela perda da função da via aérea e que devem ser prontamente corrigidos. Dentre eles se destacam:

- Deslocamento do tubo endotraqueal, com extubação ou seletivação;
- Obstrução do tubo endotraqueal;
- Pneumotórax;
- Equipamento com funcionamento inadequado.

2. Acesso Vascular

Para que seja possível a administração de drogas e fluidos deve-se obter acesso vascular. O melhor acesso vascular é aquele que é rapidamente alcançado e não atrapalha a RCP. Dev-se tentar acesso venoso periférico imediatamente em situações de RCP. Os locais de punção são os habitualmente utilizados: braços, mãos, pernas e pés, sendo a veia antecubital mediana e o ramo da safena em nível do maléolo medial as mais facilmente acessíveis.

Frente às dificuldades que podem ocorrer para se obter um acesso vascular na faixa etária pediátrica, especialmente em lactentes, tem-se recomendado que se siga um protocolo pré-estabelecido, durante o processo de reanimação. Quando a criança estiver intubada pode-se utilizar o TT para administrar adrenalina, atropina, lidocaína ou naloxone enquanto se busca obter um acesso venoso periférico. **Caso o mesmo não seja obtido (dependendo do estado clínico da criança) após 3 tentativas ou 90 segundos, deve-se realizar a punção intra-óssea (IO).**

A punção intra-óssea pode ser realizada utilizando-se qualquer agulha de grosso calibre e resistente, de preferência com mandril (por exemplo, agulhas de punção de medula óssea) ou se disponível, agulha específica de punção intra-óssea. A punção é geralmente realizada no planalto da tíbia (embora haja diversas outras possibilidades), 1cm abaixo da tuberosidade tibial, a 90°. Este acesso pode ser obtido rotineiramente dentro de 30 a 60 segundos. A taxa de sucesso de canulação intra-óssea é menor para crianças mais velhas do que para crianças mais novas (até 6 anos), mas mesmo nestas crianças constitui-se em uma alternativa razoável, quando o acesso vascular não puder ser rapidamente obtido.

O acesso venoso central durante a RCP pode ser demorado e dificultar as manobras. Não é, portanto, via de escolha, e só deve ser tentado se houver indivíduo experiente na técnica. A punção da veia femoral, com agulhas e cateteres de punção periférica é segura e útil (posteriormente pode se passar por esta via um cateter central).

3. Expansão Volêmica e Medicações

Os objetivos da administração de fluídos durante a reanimação são:

- restabelecer a volemia circulante nos estados de choque hipovolêmico;
- restabelecer o transporte de oxigênio nos estados de choque hemorrágico;
- corrigir os desbalanços metabólicos.

Os objetivos da avaliação do equilíbrio ácido-básico são:

- determinar as contribuições relativas da falência respiratória e circulatória para a acidose;
- identificar o tratamento mais adequado para a acidose (respiratória ou metabólica).

Os objetivos da administração de medicamentos durante a reanimação são:

- aumentar a pressão de perfusão (vasoconstrição periférica e redistribuição do débito cardíaco) durante a compressão torácica;
- estimular atividade espontânea e contratilidade miocárdica;
- acelerar a frequência cardíaca;
- corrigir a acidose metabólica;
- suprimir atividade ventricular ectópica.

▪ tipo e velocidade do expansor

No quadro de choque que precede ou se instala durante a PCR, o tipo de fluido expansor ideal na criança é controverso. Os mais usados pelo menor custo e maior disponibilidade são os cristalóides (soro fisiológico ou ringer lactato). Na criança com choque hipovolêmico deve-se administrar bolus de 20ml/kg em 20 minutos, chegando a 60ml/kg na primeira hora de ressuscitação. Casos especiais, como choque séptico, podem necessitar de volumes maiores (60 a 80ml/kg na primeira hora de reanimação).

▪ medicamentos

○ *Adrenalina*

Trata-se de catecolamina que apresenta efeito alfa e beta-adrenérgico e que tem como principal ação durante a RCP o efeito vasoconstritor, que eleva a pressão arterial e a perfusão coronariana e cerebral, mantendo a oferta de oxigênio para o coração e o cérebro. Provoca também um aumento da frequência cardíaca e do automatismo cardíaco e da contratilidade miocárdica.

Dose endovenosa ou intra-óssea:

1ºdose - 0,01mg/kg (0,1 ml/kg da solução 1:10000)

2º dose e doses subseqüentes - 0,01 mg/kg (0,1 ml/kg da solução 1:10000)

Durante a reanimação, estas doses devem ser repetidas a cada 3 a 5 minutos. Podem ser consideradas doses maiores (0,1 a 0,2 mg/kg) quando a parada se prolonga ou já se está utilizando drogas vasoativas de efeito alfa adrenérgico em infusão contínua antes da parada.

O melhor momento para administração do medicamento (quando indicado) durante a PCR é imediatamente após a verificação do ritmo cardíaco. Um medicamento pode ser administrado durante a realização da RCP enquanto o desfibrilador estiver sendo carregado ou durante a RCP imediatamente após a aplicação do choque. A administração do medicamento não deve interromper a RCP.

Por via endotraqueal, a dose recomendada é de 0,1mg/kg (0,1ml/kg da solução 1:1000). Esta dose deve **ser diluída em 5 a 10 ml de água ou soro fisiológico** e ser administrada diretamente no TT. Após a administração intra-tubo deve-se realizar 3 ventilações com pressão positiva para facilitar absorção. Estudos com epinefrina e lidocaína sugerem que a diluição em água, ao invés de soro fisiológico, pode produzir melhor absorção do medicamento, mas não existem evidências suficientes para indicar a diluição em água, em detrimento da diluição em salina normal.

Após o restabelecimento da circulação, a adrenalina pode ser utilizada em infusão contínua nas seguintes doses: ação beta-adrenérgico – 0,1 a 0,3 mcg/kg/min e ação alfa-adrenérgica - > 0,3mcg/kg/min.

○ *Bicarbonato de sódio*

Uma vez que a falência respiratória é a principal causa de PCR em crianças o restabelecimento da ventilação adequada é essencial para o tratamento da acidose e da hipoxemia. O tratamento inicial da acidose metabólica na PCR inclui reestabelecimento da ventilação para reduzir a PCO₂, administração de volume e de droga vasoativa (adrenalina) para melhorar a perfusão sistêmica. A administração de bicarbonato durante a PCR não melhora a sobrevida. Na verdade pode reduzir a pressão de perfusão coronariana. A administração de bicarbonato só deve ser considerada na presença de acidose metabólica grave documentada associada a PCR prolongada (com ventilação adequada), hipercalemia, intoxicação por antidepressivo tricíclico, toxicidade por bloqueadores de canal de sódio.

Dose endovenosa ou intra-óssea:

1ºdose - 1 mEq/kg (1ml/kg da solução de Bicarbonato de sódio 8,4%, em RN usar diluída ao ½ - 4,2%).

Doses subseqüentes: 0,5 mEq/kg a cada 10 a 20 minutos de PCR ou pela gasometria.

Lavar o acesso antes e após administração com solução salina. A administração excessiva pode levar a alcalose metabólica, hipernatremia e hiperosmolaridade.

- *Atropina*

É uma droga parassimpaticolítica que acelera os marcapassos sinusal e atrial e a condução atrioventricular. Está indicada na bradicardia sintomática induzida por estímulo vagal (tentativa de intubação) e para tratar bradicardia sintomática por bloqueio atrioventricular. Como geralmente a bradicardia resulta da hipoxemia, o tratamento inicial deve incluir ventilação e oxigenação antes da administração de atropina.

Dose endovenosa, intra-óssea:

0,02mg/kg, com dose mínima de 0,1mg (para evitar bradicardia paradoxal) e dose máxima de 0,5mg para crianças e 1mg para adolescentes.

Dose endotraqueal: 0,03mg/Kg (devido à absorção variável)

- *Cálcio*

É essencial para a contratilidade miocárdica, porém vários estudos demonstram que o cálcio piora ou não melhora o prognóstico na PCR, portanto, não é recomendado para o tratamento, seja da assistolia ou da dissociação eletromecânica. Está indicado na hipocalcemia documentada, hiperpotassemia grave, hipermagnesemia e na superdosagem de bloqueadores de canal de cálcio.

Dose endovenosa ou intra-óssea:

Cloreto de Cálcio – 0,2 a 0,25ml/kg

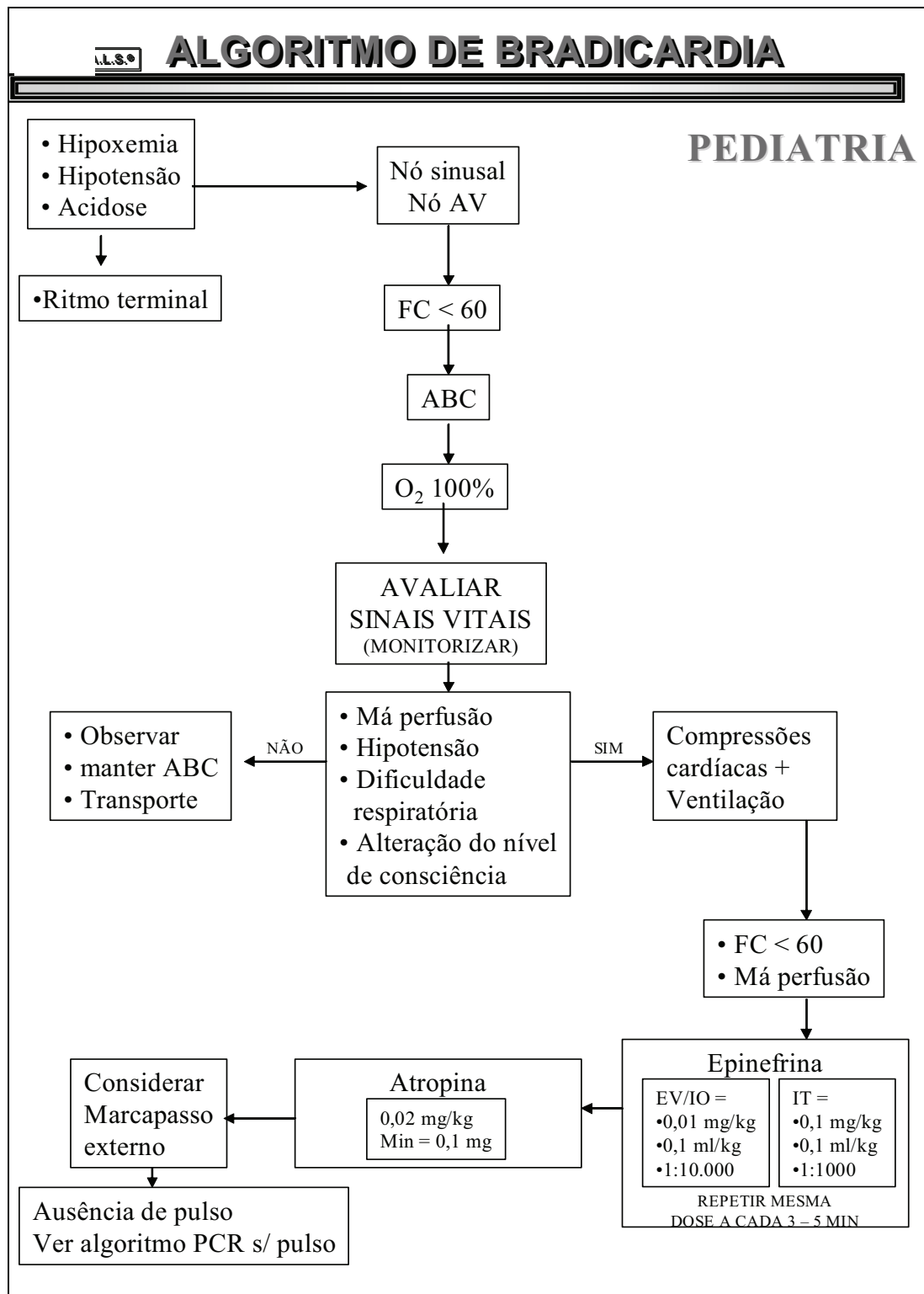
Gluconato de Cálcio – 1ml/kg

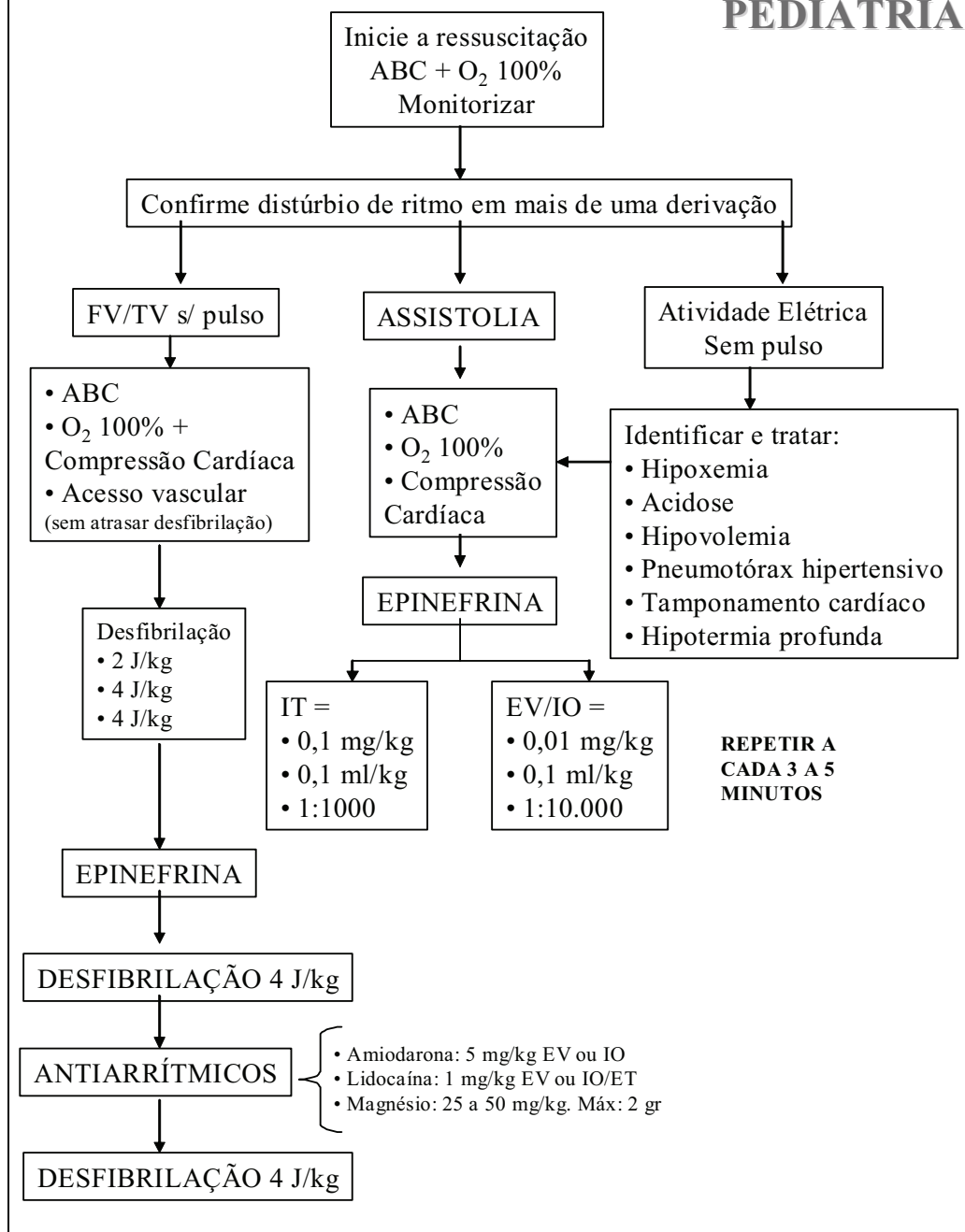
Deve ser administrado lentamente.

- *Glicose*

As crianças pequenas ou cronicamente doentes têm estoques limitados de glicogênio. Em situação de estresse depletam estes estoques rapidamente podendo causar hipoglicemia. Portanto, deve-se monitorar glicemia em toda situação de estresse. No RN, a glicose é o principal substrato metabólico para o miocárdio e a hipoglicemia pode provocar depressão miocárdica. Na vigência de hipoglicemia deve-se administrar Glicose 25%- 2 a 4ml/kg. Em RN, administrar Glicose 10%- 2 ml/kg. Lembrar que a hiperglicemia pode levar a diurese osmótica e a um pior prognóstico neurológico.

IV. ALGORITMOS DO ATENDIMENTO DOS DISTÚRBIOS DE RITMO

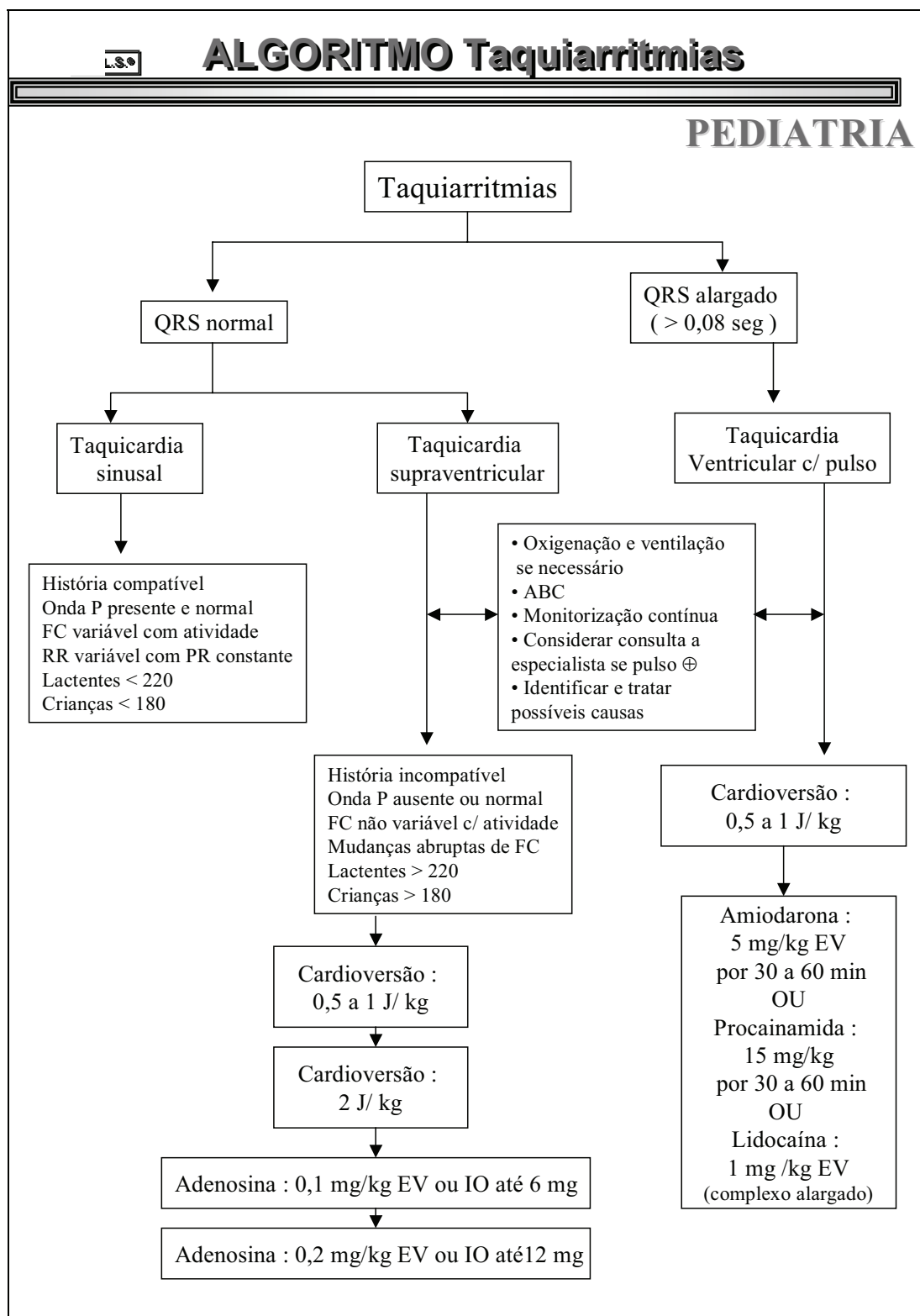




Importante: **a partir da atualização American Heart Association de 2005/2006** o DEA está indicado em crianças > de 1 ano e, se possível, deve-se utilizar os sistemas redutores em crianças entre 1 e 8 anos. Nos casos de FV/TV sem pulso deve-se realizar o choque (2J/Kg) e iniciar imediatamente RCP (começando pela massagem) só checando o ritmo após 5 ciclos de RCP ou 2'. Se o ritmo ainda for chocável deve-se continuar a RCP enquanto o desfibrilador é carregado, executar o choque de 4J/Kg (se possível DEA com redutor entre 1 e 8 anos) reiniciar RCP e administrar epinefrina EV/IO ou ET a qual pode ser repetida a cada 3 a 5'. Fazer 5 ciclos RCP e checar o ritmo, se ritmo chocável

continuar RCP enquanto o desfibrilador é recarregado dar um choque (4J/Kg) reiniciar RCP (começando pela massagem cardíaca) e considerar anti-arrítmicos: amiodarona 5mg/Kg EV/IO ou lidocaína 1mg/Kg (caso amiodarona não esteja disponível) EV/IO. Considerar sulfato de magnésio 50mg/Kg EV/IO máximo de 2 gramas nos casos de torsades de pointes checando o ritmo a cada 5 ciclos ou 2' de RCP.

A atividade elétrica sem pulso (AESP) é um estado caracterizado por atividade elétrica organizada observada ao monitor ou ECG na ausência de pulso, isto é, ausência de débito cardíaco (DC). Esta situação caracteriza uma condição pré-terminal que, freqüentemente, resultará em assistolia. Os fatores causais incluem: hipóxia grave, hipovolemia, hipotermia, distúrbios eletrolíticos e metabólicos (hiper ou hipocalemia, hipoglicemia, acidose), ação de toxinas, tamponamento cardíaco, pneumotórax hipertensivo, trombose coronária ou tromboembolismo pulmonar ou trauma. O tratamento é o mesmo da assistolia sendo essencial detectar e tratar possíveis causas reversíveis. Após diagnosticar AESP se o paciente permanecer sem pulso, após terem sido estabelecidas as medidas para ventilação, oxigenação, massagem cardíaca e administração de adrenalina, é importante lembrar que algumas causas de AESP (pneumotórax, tamponamento cardíaco, hipovolemia) podem ser parcialmente revertidas com administração de *bolus* de fluidos soro fisiológico ou ringer lactato. O reconhecimento precoce e efetivo tratamento da AESP, assim como dos demais distúrbios de ritmo associados à parada cardíaca, melhoram a sobrevida.



Importante: a partir da atualização American Heart Association de 2005/2006 na taquicardia supraventricular (TSV) com comprometimento da perfusão deve-se considerar manobras vagais no momento do diagnóstico desde que isto não atrase a administração da cardioversão (CV). Se houver acesso EV disponível deve-se administrar adenosina 0,1mg/Kg na primeira dose e se não houver reversão 0,2mg/Kg na segunda dose. Caso não ocorra reversão com CV e adenosina considerar amiodarona 5mg/Kg EV em 20 a 60

minutos ou procainamida 15mg/Kg EV em 30 a 60 minutos (não administrar amiodarona e procainamida juntas).

Nos casos nos quais ocorra TV com pulso e perfusão ruim inicialmente recomenda-se CV ou adenosina se houver acesso EV disponível e se não houver reversão considerar amiodarona ou procainamida.

Durante a evolução destas arritmias (TSV e TV com pulso) recomenda-se investigar e tratar possíveis fatores contribuintes tais como: hipovolemia, hipoxemia acidose, distúrbios do potássio, hipoglicemia, hipotermia, ação de toxinas, tamponamento cardíaco, pneumotórax hipertensivo, trombose coronária ou pulmonar, trauma acompanhado por hipovolemia.

V. CUIDADOS PÓS-RESSUSCITAÇÃO

▪ Ventilação

A ventilação adequada deve ser mantida no pós-ressuscitação sem a realização de hiperventilação. A hiperventilação reduz o fluxo sanguíneo cerebral e pode causar isquemia, portanto, não deve ser utilizada rotineiramente.

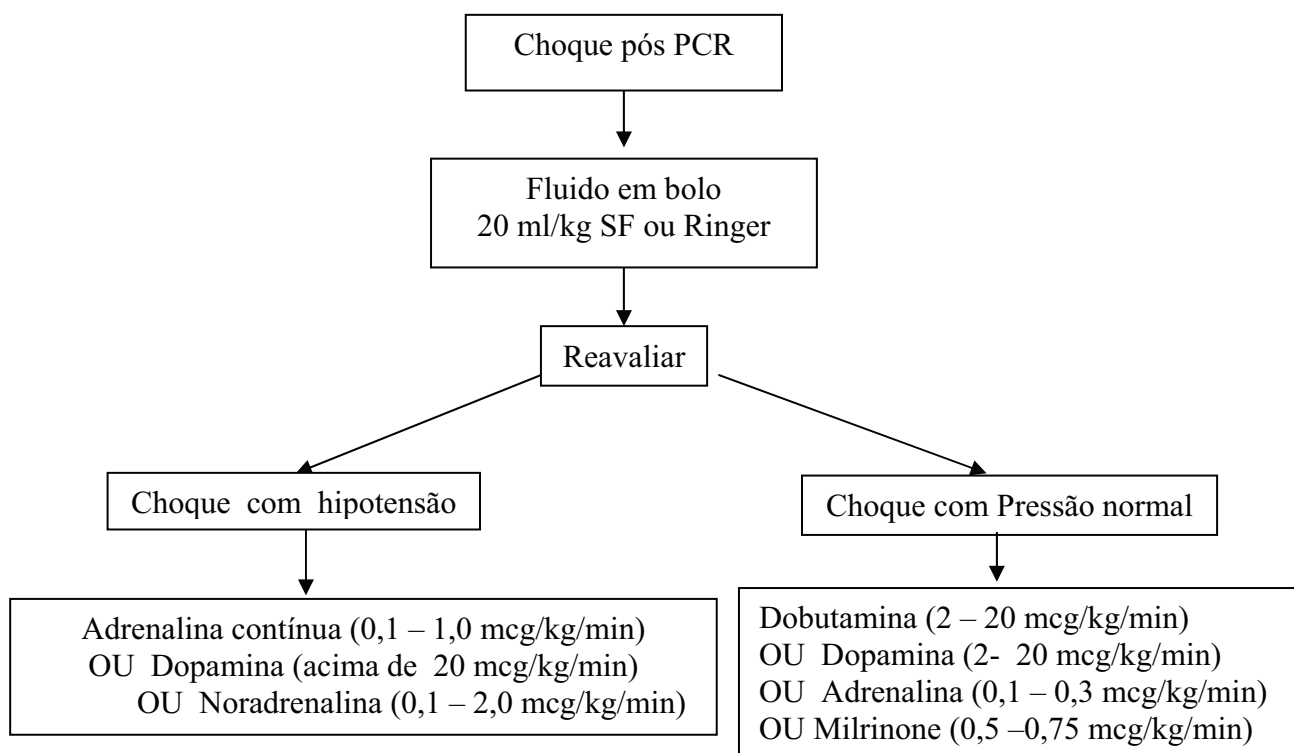
▪ Temperatura

A temperatura deve ser monitorizada e a hipertermia deve ser corrigida, especialmente no paciente com trauma craniano ou débito cardíaco reduzido, uma vez que aumenta a necessidade de oxigênio. **A hipotermia leve (32 a 34°C) induzida por 12 a 24 horas pode apresentar benefícios para pacientes que permanecem comatosos após a RCP (Classe IIb).** Algumas evidências sugerem que a mesma reduz o dano causado por uma lesão isquêmica. Este efeito “protetor” da hipotermia sobre o cérebro e os órgãos é objeto de investigação.

▪ Níveis de glicose

Os níveis de glicose devem ser mantidos dentro da normalidade pois tanto a hiperglicemia quanto a hipoglicemia tem efeitos deletérios no pós-parada.

▪ Choque pós-isquêmico



VI. BIBLIOGRAFIA

1. Guidelines CPR ECC American Heart Association. Handbook of Emergency Cardiovascular Care for Healthcare Providers. 2005.
2. Currents in emergency cardiovascular care. 16(4):3-25 American Heart Association 2005-2006.
3. Textbook of Pediatric Intensive Care -1996- 3º edição- Editora Williams & Wilkins. Autor: Mark C. Rogers. Pg: 3-50.
4. Manual de Normas – Terapia Intensiva Pediátrica – 1998 – 1º Edição – Editora Sarvier – Autores: Adalberto Stape, Eduardo Troster, Hélio M. Kimura, Alfredo E. Gilio, Albert Bousso, José L.B.B. Carvalho. Pg:54-61.
5. Diretrizes 2000 para ressuscitação cardiopulmonar e atendimento cardiovascular de urgência. Consenso Científico Internacional. As principais novas diretrizes de ACU e RCP. Richard O. Cummins, Mary Fran Hazinski. Programas de Atendimento cardiovascular de Urgência da AHA. Currents, vol. 1, nº especial.

ARRITMIAS CARDÍACAS

Gustavo Foronda

Nilzete Liberato Bresolin

1. INTRODUÇÃO

A abordagem das arritmias cardíacas na faixa etária pediátrica tem ganhado muita importância com o desenvolvimento dos conhecimentos nesta área, particularmente com avanços nos campos diagnóstico e terapêutico. Um melhor entendimento dos mecanismos eletrofisiológicos de corações em desenvolvimento, uma melhor compreensão dos distúrbios eletrolíticos relacionados às arritmias e desenvolvimento do arsenal terapêutico, permitiram uma melhor caracterização dos diversos distúrbios do ritmo cardíaco.

A incidência de arritmias na infância ainda não é bem definida. Porém é sabido que o número de atendimentos em unidades de emergência tem aumentado progressivamente, e a ocorrência de distúrbios do ritmo cardíaco em unidades de terapia intensiva é alta, principalmente em unidades de pós-operatório cardíaco.

Os sinais e sintomas de qualquer distúrbio do ritmo são muito variáveis, dependendo da faixa etária acometida, desde os sinais clássicos de baixo débito, como pulsos finos, lentificação da perfusão periférica, diminuição do débito urinário, até sintomas menos específicos como irritabilidade ou diminuição de aceitação alimentar, confundindo muitas vezes o diagnóstico das arritmias e retardando a terapêutica.

A criança, por apresentar imaturidade do sistema cardiovascular, depende muito de variações da frequência cardíaca como mecanismo compensatório frente a qualquer stress metabólico para manter o débito cardíaco adequado, portanto o reconhecimento precoce de alterações patológicas do ritmo cardíaco, e conseqüentemente a instalação de terapêutica correta determinam um prognóstico muito mais favorável. Além disso, uma avaliação diferenciada de cada faixa etária é de fundamental importância para o diagnóstico preciso, pois existe uma variabilidade muito grande dos valores normais e toleráveis de frequência cardíaca para cada idade.

RN	80 - 180
1SEM - 3M	80 - 220
3M - 2A	70 - 170
2A -10A	60 - 110
> 10A	50 - 90

O tratamento deve ser iniciado o mais rápido possível, tão logo o diagnóstico tenha sido firmado, e a necessidade de abordagem mais agressiva, a nível emergencial, dependerá dos sinais e sintomas e de patologias associadas (por exemplo: cardiopatias congênitas). Como as arritmias ocorrem devido a formação ou condução anormal do estímulo elétrico, ou ainda, devido a uma alteração do automatismo cardíaco; os distúrbios autonômicos, distúrbios hidro-eletrolíticos, hipóxia, uso e interação de drogas podem interferir em algumas destas etapas e causar, ou agravar os distúrbios de ritmo. Portanto, o tratamento do paciente como um todo é muito importante para o sucesso da abordagem específica da arritmia.

2. SÍNDROMES BRADICÁRDICAS

Anormalidades na propagação do impulso cardíaco ou alterações no sistema de condução atrioventricular podem resultar em distúrbios de ritmo cardíaco com frequência baixa, as chamadas síndromes bradicárdicas.

O nó sinusal, o nó atrioventricular, e a resposta às alterações do tônus simpático e parassimpático são os determinantes da manutenção de frequência cardíaca adequada para cada situação clínica. Distúrbios a este nível podem levar a diversas alterações de ritmo com maior ou menor repercussão clínica, as quais incluem: diminuição da frequência cardíaca basal, diminuição da variabilidade da frequência com baixa resposta ao aumento das necessidades metabólicas e/ou fisiológicas, pausas sinusais, bloqueios atrioventriculares.

As bradicardias sinusais são as arritmias com baixa frequência cardíaca que mais comumente são observadas na faixa etária pediátrica. Em geral estão relacionadas a distúrbios respiratórios (hipóxia) e distúrbios metabólicos (acidose). Porém, podem estar relacionadas à doença estrutural do nó sinusal e/ou doença atrial, tônus vagal aumentado, e uso de drogas (digitálicos, beta-bloqueadores). O tratamento deste tipo de distúrbio se baseia no tratamento da causa de base, não sendo necessário nenhum tipo de tratamento específico. No entanto, nas situações refratárias, após a correção dos distúrbios de base e com o paciente sintomático, a utilização de drogas cronotrópicas e o implante de

marcapasso se fazem necessários. As drogas cronotrópicas mais utilizadas são a epinefrina, que pode ser usada em bolus (0,01mg/kg/dose) ou em infusão contínua (0,1 a 2,0 mcg/kg/min), a atropina utilizada em bolus (0,02 mg/kg/dose), e o isoproterenol em infusão contínua (0,1 a 1,0 mcg/kg/min).

Os bloqueios atrioventriculares (BAV) podem ocorrer em diversos níveis:

- BAV de primeiro grau: O estímulo elétrico gerado no nó sinusal atinge o ventrículo com atraso, evidenciando lentificação da condução no nó atrioventricular. Eletrocardiograficamente pode se observar um aumento no espaço P-R, mas sempre com uma onda P precedendo o complexo QRS. O BAV de 1º grau pode ser uma variação da normalidade, ou patológico. O BAV de 1º grau pode ser causado por processos inflamatórios, infecções, uso de drogas (digitálicos), alterações estruturais do coração (cardiopatias congênitas) e alterações hidroeletrólíticas, principalmente em pós-operatório de cirurgias cardiovasculares. Não é necessário tratamento específico, pois em geral este tipo de distúrbio não causa sintomas. No entanto, é necessário um acompanhamento clínico a fim de detectar qualquer alteração do padrão que possa levar a repercussão clínica. Nesse caso a causa do bloqueio deve ser abordada.
- BAV de segundo grau: O estímulo é bloqueado de forma intermitente no nó atrioventricular, ou seja, nem sempre conseguimos evidenciar uma onda P precedendo o complexo QRS. Classicamente existem dois tipos de bloqueios de 2º grau: tipo I e II. O tipo I (fenômeno de Wenckebach) tem por característica o aumento progressivo do espaço P-R até a falta de condução do estímulo, com repetição do padrão de forma regular, e o tipo II não apresenta um padrão característico, sendo que o bloqueio pode ser muito variável em sua morfologia (2:1, 3:1, 2:1 com extra-sístole compensatória, etc). Os bloqueios de segundo grau em geral são patológicos, mais observados em corações com alterações anatômicas de base ou em pós-operatórios cardíacos. O BAV de 2º grau deve sempre ser monitorizado, principalmente o BAV de 2º grau tipo II que tem grande potencial degenerativo para o BAV total (3º grau). O tratamento se baseia na correção de distúrbios metabólicos, principalmente em pós-operatório, melhora de possível processo inflamatório, e implante de marcapasso nos casos de repercussão hemodinâmica. Nos casos de BAV de 2º grau tipo II o implante de marcapasso é sempre indicado devido ao potencial de degeneração.
- BAV terceiro grau: Há dissociação atrioventricular. O estímulo elétrico não é conduzido do átrio para o ventrículo, sendo bloqueado em algum nível do sistema de condução, geralmente no nó atrioventricular. Há, então, um ritmo para os átrios e um ritmo para os ventrículos. Pode ser congênito, relacionado à passagem transplacentária de anticorpos

maternos em pacientes com coração estruturalmente normal, ou decorrente de defeitos estruturais do coração, observados em alguns casos de cardiopatias congênitas. O BAV de 3º grau (BAVT) adquirido na infância é geralmente pós-cirúrgico, decorrente de lesão direta do sistema de condução ou processo inflamatório devido à manipulação de tecidos adjacentes. No caso de BAVT sem lesão anatômica, apenas secundário a um processo inflamatório, existe grande chance de reversão do quadro no prazo de 1 à 2 semanas, sendo que nesse período o uso de marcapasso provisório se faz necessário. Já o implante de marcapasso definitivo é o tratamento de BAVT pós-cirúrgico por lesão do sistema de condução e também nos casos de bloqueios congênitos.

3. SÍNDROMES TAQUICÁRDICAS

As síndromes taquicárdicas podem ser divididas em dois grandes grupos: taquicardias supraventriculares e ventriculares. Os mecanismos de formação dos distúrbios, evolução, tratamento e prognóstico diferem totalmente nestes dois grandes grupos. Na faixa etária pediátrica os distúrbios supraventriculares são muito mais freqüentes, sendo que as arritmias ventriculares ocorrem em pacientes e situações clínicas específicas.

▪ Taquicardias Supraventriculares

1-Taquicardia Supraventricular Paroxística

Arritmia mais comumente observada na faixa etária pediátrica e habitualmente chamada de taquicardia supraventricular (“taqui-supra”). O mecanismo predominante deste tipo de distúrbio se baseia na presença de duas vias, uma de condução rápida e uma de condução lenta, que formarão um circuito de reentrada levando a taquicardia. A presença de uma via acessória (Síndrome de Wolf-Parkinson-White) ou a reentrada nodal, que utiliza as próprias vias do nó atrioventricular (vias alfa e beta), são os mecanismos mais freqüentes na infância. Este tipo de arritmia ocorre de forma súbita e esporádica, em geral desencadeada por episódios de extra-sístoles ventriculares. Os complexos QRS são estreitos e a onda P é evidenciada após o QRS (onda P retrógrada), sempre com relação AV de 1:1.

A abordagem terapêutica vai depender basicamente dos sintomas apresentados pelo paciente, se o menor apresentar qualquer sinal ou sintoma de baixo débito,

conseqüentemente com risco iminente de vida, o tratamento de emergência deve ser instituído, caso contrário o tratamento menos agressivo pode ser escolhido.

O tratamento de emergência se baseia na interrupção imediata da arritmia, mecanicamente, farmacologicamente ou eletricamente. A manobra vagal pode ser utilizada enquanto as outras opções terapêuticas estão sendo providenciadas. Basicamente se usa a administração de gelo na face ou estímulo de vômito, com razoável efetividade, chegando a 50-60% de sucesso. O arsenal terapêutico farmacológico é composto por adenosina (0,1-0,2mg/kg/dose), nucleosídeo que bloqueia a condução no nó atrioventricular e deve ser administrado de forma rápida devido a meia vida extremamente curta (cerca de 10 segundos) e amiodarona (5mg/kg/dose EV em 20 a 60 minutos) ou procainamida (15mg/kg/dose EV em 30 a 60 minutos). Deve-se destacar que amiodarona e procainamida não devem ser administradas juntas e, que estas drogas só devem ser utilizadas (como primeira opção) se houver um acesso venoso disponível ou se a obtenção deste não retardar o início do tratamento. A terapêutica de escolha no caso de emergência, nos quais não haja acesso venoso patente, é a cardioversão (CV) elétrica, que deve ser feita com 0,5 a 1,0 joule/kg. A CV é a aplicação de um choque específico ao coração para interromper um ritmo rápido. A sincronização da energia fornecida com a onda R do ECG reduz a possibilidade de induzir FV porque evita fornecer energia elétrica durante o “período vulnerável” (onda T) do ciclo cardíaco

Quando o paciente não apresenta sinais ou sintomas de baixo débito pode-se optar por administração de terapêutica farmacológica via oral ou endovenosa, sem necessidade de cardioversão elétrica de imediato. As drogas mais utilizadas são a adenosina, a amiodarona (5mg/kg ataque e 5-15mg/kg/dia manutenção), beta-bloqueadores, digitálicos.

2-Outras Taquicardias Supraventriculares

Este grupo de arritmias é mais raro na faixa etária pediátrica, acometendo em geral crianças com alterações cardíacas estruturais. A fibrilação atrial em geral está relacionada a cardiopatias que levam a uma dilatação importante de átrio direito, sendo extremamente rara em crianças. A fibrilação atrial é um ritmo de origem atrial que, além da frequência elevada, apresenta transmissão variável dos impulsos aos ventrículos fazendo com que os pulos se apresentem irregulares à palpação. O flutter atrial, causado por macroreentrada, utiliza como substrato anatômico o próprio tecido atrial e se apresenta com frequência cardíaca elevada (chegando a 250-300 bpm) e, em geral, transmissão uniforme para os ventrículos e regularidade à palpação dos pulsos. A taquicardia atrial,

com morfologia muito variável esta, em geral, associada a pós-operatório de cirurgia cardíaca. O tratamento deste grupo de arritmias também se baseia em sinais de baixo débito, e quando estes sinais são evidenciados a cardioversão elétrica é o tratamento de eleição. Em casos eletivos existe uma gama muito extensa de opções farmacológicas.

▪ **Taquicardias Ventriculares**

As arritmias ventriculares são raras na faixa etária pediátrica, mas quando presentes são responsáveis por altos índices de mortalidade, portanto o reconhecimento precoce e o rápido início da terapêutica adequada são fundamentais para um melhor prognóstico. O complexo QRS está alargado e em geral existe uma dissociação entre a onda P e o complexo QRS. A presença de arritmias ventriculares está associada à isquemia miocárdica, presença de miocardiopatias, acidentes por quase afogados e eletrocussão. O tratamento de emergência é a cardioversão elétrica, sendo necessário quase que sempre a associação de drogas para estabilização das membranas celulares e melhorar os resultados obtidos com a utilização do choque elétrico. Nos pacientes com perfusão adequada recomenda-se: amiodarona (5mg/kg/dose EV em 20 a 60 minutos) ou procainamida (15mg/kg/dose EV em 30 a 60 minutos) ou lidocaína (1mg/kg EV em bolus). Não se deve administrar amiodarona e procainamida em associação.

Tanto nas arritmias supraventriculares como nas ventriculares recomenda-se que, durante a evolução, sejam investigados e tratados possíveis fatores contribuintes tais como: hipovolemia, hipoxemia acidose, distúrbios do potássio, hipoglicemia, hipotermia, ação de toxinas, tamponamento cardíaco, pneumotórax hipertensivo, trombose coronária ou pulmonar, trauma acompanhado por hipovolemia.

Bibliografia

1. Lima EL. Arritmias. In: Carvalho WB, Souza N, Souza RL (Eds). Emergência e Terapia Intensiva Pediátrica. Atheneu, SP, 2004 pp 131-41.
2. Guidelines CPR ECC American Heart Association. Handbook of Emergency Cardiovascular Care for Healthcare Providers. 2005.
3. Currents in emergency cardiovascular care. 16(4):3-25 American Heart Association 2005-2006.
4. Berger S. & Dhala A. – The diagnosis and management of acute arrhythmias in the pediatric intensive care unit. Currents concepts in pediatric critical care. The Society of Critical Care Medicine, 115-132, 1997.

5. Case C. L. – Diagnosis and treatment of pediatric arrhythmias. *Pediatr Clin N Am.* 46: 347-354, 1999
 6. Losek J. D. – Adenosine and pediatric supraventricular tachycardia in the emergency department: multicenter study and review. *Ann Emergency Med.* 33: 185-191, 1999.
 7. Sacchetti A. – Primary cardiac arrhythmias in children. *Pediatric Emergency Care* 15: 95-98, 1999.
 8. Pudupud A.A. R. – Is hospitalization necessary for treatment of SVT? Predictive variables for recurrence and negative outcome. *Am J Emergency Med.* 17: 512-516, 1999.
- Riggs T. W. – Recurrence risk of supraventricular tachycardia in pediatric patients. *Cardiology* 91: 25-30, 1999.

POLITRAUMA

*Flávia Krepel Foronda
Nilzete Liberato Bresolin*

1. INTRODUÇÃO

Trauma permanece a principal causa de morte na faixa etária pediátrica e, como a criança, tem grande potencial de recuperação, as manobras de ressuscitação devem ser iniciadas o mais precocemente possível. É importante ressaltar que o tratamento eficiente e rápido da criança politraumatizada, não só diminui as taxas de mortalidade, como também melhora a evolução global dessa criança diminuindo a presença de seqüelas.

Outra mensagem importante é o conceito de que trauma em criança é, na maioria das vezes, uma “doença evitável” e não um “acidente”. Assim o conhecimento dos tipos de trauma e seus mecanismos levam ao desenvolvimento de estratégias preventivas e programas educacionais.

Esse capítulo concentra-se no atendimento das crianças que já sofreram o trauma. Para começar destaca-se que existe uma série de características anatômicas e fisiológicas que fazem com que a criança apresente particularidades em relação ao politrauma. (tabela 1)

TABELA 1: DIFERENÇAS ANATÔMICAS E FISIOLÓGICAS DA CRIANÇA

SISTEMA	CARACTERÍSTICAS	PERIGO
Cabeça e pescoço	Cabeça grande, músculos cervicais fracos, pescoço curto, laringe pequena e anterior, traquéia curta, língua grande.	Predisposição para TCE, Trauma medular sem anormalidades radiológicas, dificuldade de intubação, obstrução fácil de laringe e traquéia.
Tórax	Parede torácica complacente, mediastino móvel, tendência para aerofagia.	Fraturas de costelas são raras, presença de trauma intratorácico sem sinais externos. Asfixia traumática, diminuição da capacidade residual funcional.
Abdome	Começa na altura do mamilo, caixa torácica flexível e pequena, músculos abdominais subdesenvolvidos, pélvis pequena.	Órgãos sólidos são vulneráveis. Bexiga é um órgão intrabdominal.
Metabólico	Grande superfície corpórea, maior perda de calor, aumento da demanda de oxigênio.	Aumento das perdas insensíveis, potencial para hipotermia.
Fisiológico	Falência respiratória, inabilidade de aumentar o volume sistólico em resposta a perda sanguínea, resposta compensatória com taquicardia e aumento da resistência vascular periférica.	Causa de parada cardíaca, procurar sinais de choque.

2. ATENDIMENTO INICIAL

A avaliação e abordagem inicial obedecem a seguinte sequência:

- A. Via aérea com proteção de coluna cervical
- B. Respiração
- C. Circulação
- D. Avaliação neurológica sucinta
- E. Exposição e controle de temperatura

A. Via aérea

Controle da via aérea é a primeira prioridade. Diferente dos adultos, a principal causa de parada cardíaca na criança é a falência respiratória inicial. Crianças menores de 4 anos tem uma taxa metabólica aumentada com uma demanda de oxigênio 2 vezes maior que o adulto. Por isso, especialmente nessa faixa etária, o tempo para obter uma via aérea permeável é vital. A avaliação se inicia com a limpeza da cavidade oral e oferta de oxigênio 100% por máscara. A língua, na criança, é grande quando comparada com a orofaringe. Por isso é a causa mais comum de obstrução de via aérea superior em crianças inconscientes. A laringe e traquéia são pequenas e, portanto, facilmente ficam obstruídas por secreções, sangue ou corpos estranhos como, por exemplo, fragmentos dentários. Trauma cervical é menos comum na criança que no adulto. Isso se deve ao fato da coluna ser mais elástica e móvel e as vértebras terem menor tendência a fraturar em traumas leves. No entanto, sempre que a criança é submetida a traumas que envolvam mudanças bruscas de velocidade (acidentes automobilísticos), o risco de trauma cervical aumenta porque a criança tem um pescoço curto com uma coluna móvel. Isso se deve a relativa frouxidão dos ligamentos espinais cervicais e ao desenvolvimento incompleto da musculatura cervical que tornam a coluna maleável. Há, portanto, maior probabilidade de apresentar lesão de medula sem alterações radiológicas (**SCIWORA**). Nos casos em que se suspeite de trauma de coluna cervical a manobra da elevação da mandíbula é o método mais seguro para garantir uma via aérea permeável.

A partir das recomendações da American Heart Association 2006 em relação à abertura de vias aéreas e estabilização da coluna em vítimas de trauma destaca-se que: o profissional de saúde deve utilizar a manobra de inclinação da cabeça – elevação do queixo para abrir vias aéreas de uma vítima de trauma, a menos que haja suspeita de lesão de coluna cervical. Neste caso, preferencialmente, o profissional de saúde deve promover a abertura das vias aéreas utilizando a

elevação da mandíbula sem extensão do pescoço (Classe IIb). Caso a elevação da mandíbula não abra a via aérea deve-se utilizar a manobra de inclinação da cabeça-elevação do queixo porque a abertura das vias aéreas é prioridade no atendimento de pacientes, sem responsividade, vítimas de trauma (Classe I). Esta nova recomendação tem por base o fato de que a elevação da mandíbula é uma **manobra difícil de aprender e de realizar, pode não abrir eficazmente as vias aéreas e pode causar movimentação da coluna.**

Após abertura da via aérea e simultânea estabilização da coluna, pode ser necessária intubação endotraqueal. As principais indicações de intubação na criança vítima de politrauma são: falência ou insuficiência respiratória (hipoventilação, acidose respiratória grave, hipoxemia arterial apesar da oxigenioterapia suplementar, etc); obstrução de via aérea; coma ou alteração significativa do estado mental (Glasgow ≤ 8); necessidade antecipada de suporte ventilatório prolongado (trauma torácico, contusão pulmonar ou transporte intra-hospitalar ou inter-hospital), choque descompensado. Quando a intubação é considerada deve-se lembrar que a laringe se localiza mais anteriormente e pode estar escondida pela epiglote. Além disso, a porção mais estreita da traquéia está localizada na região subglótica e funciona como um *cuff* fisiológico e, por isso, a maioria das crianças menores de 8 anos pode ser intubada com cânulas sem *cuff*. Por último, a traquéia da criança é mais curta e isto facilita a intubação seletiva do brônquio fonte direito. Ocasionalmente, um trauma maxilo-facial ou laringo-traqueal impede intubação endotraqueal. Nesse caso, uma via aérea cirúrgica como punção da cricóide ou traqueostomia pode ser essencial.

Uma vez que a via aérea está garantida é necessário que se confirme se a ventilação está efetiva.

B. Respiração

Deve-se providenciar ventilação e oxigenação efetivas e avaliar e tratar precocemente, sempre que presente, pneumotórax e hemotórax. O volume corrente gerado pela criança é mais dependente do diafragma que no adulto e, qualquer interferência com a mobilidade do diafragma como, por exemplo, a distensão gástrica (deve-se considerar descompressão gástrica usando uma sonda nasogástrica ou orogástrica) ou um aumento na pressão intraabdominal podem comprometer a ventilação. Além disso, o mediastino e parede torácica da criança são mais flexíveis e por isso pode ocorrer trauma torácico importante sem fraturas de costelas. Assim, a falência em melhorar a ventilação (estando confirmada a posição da cânula) deve fazer suspeitar de

contusão pulmonar, pneumotórax ou hemotórax, problemas com o tubo traqueal e problemas com o equipamento.

Um modo de avaliar a qualquer momento a ventilação é lembrar da palavra "DOPE":

D = deslocamento (cânula seletiva ou intubação esofágica)

O = obstrução (rolha na cânula)

P = pneumotórax

E = equipamento (ventilador com defeito)

Dentre as vítimas pediátricas, é importante destacar, o pneumotórax hipertensivo é relativamente comum enquanto o pneumotórax aberto é raro.

O pneumotórax hipertensivo pode resultar de um trauma torácico penetrante ou fechado. Quando o pneumotórax é grande pode tornar-se hipertensivo, colabar o pulmão subjacente, comprimir o coração e grandes vasos. A criança terá desconforto respiratório grave. A perfusão sistêmica pode deteriorar quando a pressão intratorácica se eleva e o mediastino é deslocado para o lado contra-lateral, obstruindo o retorno venoso ao coração.

Um pneumotórax aberto ou "lesão torácica de sucção" resulta de uma lesão aberta no tórax, que permite fluxo livre de ar para dentro e para fora do tórax. O ar pode se acumular no espaço pleural e reduzir a ventilação e o débito cardíaco. O desconforto respiratório deve ser tratado com ventilação com pressão positiva. A lesão deve ser coberta com um curativo oclusivo em três pontos para impedir a entrada de ar no tórax durante a inalação espontânea e, através do quarto ponto aberto permitir a saída do ar aprisionado durante a exalação. A seguir deve-se proceder á drenagem torácica ou reparação cirúrgica.

Recentemente, tem sido foco de atenção, a lesão pulmonar induzida pelo ventilador causada por hiperdistensão alveolar. Essa lesão pulmonar pode se manifestar como atelectasia, congestão pulmonar, e SDRA. Assim deve se resistir a aumentar excessivamente as pressões na criança que apresente prejuízo nas trocas gasosas.

A hiperventilação de rotina não está associada a melhor evolução em crianças com trauma de crânio. A hiperventilação deve ser reservada para as crianças com aumento da pressão intracraniana (PIC) e sinais de deterioração clínica, tais como bradicardia ou herniação transtentorial.

C. Circulação

O reconhecimento precoce do choque na criança vítima de trauma é imperativo. Apesar das crianças terem uma grande reserva cardiovascular, pequena perda sanguínea pode ser suficiente para desencadear choque irreversível. Em geral sinais óbvios de choque tais como hipotensão ou diminuição do débito urinário não serão evidentes até que se tenha uma perda maior de 25 a 30% da volemia. Em crianças a hipotensão é um sinal de que todas as reservas compensatórias para hipovolemia deixaram de existir. A taquicardia apesar de ser um sinal inespecífico, é a resposta mais precoce a hipovolemia. Ainda, outros sinais tais como, alteração do nível de consciência, comprometimento respiratório, ausência de pulsos periféricos, aumento do tempo de enchimento capilar, palidez cutânea, ou hipotermia significam perfusão tecidual inadequada. Portanto, é necessário se basear no exame clínico para diagnosticar precocemente o choque e evitar colapso cardiovascular.

O suporte circulatório na vítima pediátrica requer simultaneamente o controle da hemorragia externa com pressão direta e reposição volêmica. Traumatismo crânio-encefálico (TCE) raramente é causa de perda sanguínea suficiente para determinar choque. Se, uma criança com TCE apresentar choque e não se puder evidenciar nenhum sangramento externo, a presença de uma hemorragia intraabdominal precisa ser descartada. Sinais de sangramento intraabdominal causados por ruptura de vísceras incluem rigidez abdominal, distensão e sinais de choque. Fraturas isoladas de ossos longos ou de pelve também podem causar perda significativa de sangue e precisam ser descartadas.

O acesso vascular não deve ser um fator limitante no atendimento da criança. Se um acesso venoso periférico não pode ser obtido após 3 tentativas ou um período de até 90 segundos, deve ser estabelecido um acesso intraósseo em crianças de qualquer idade. As raras complicações da intraóssea incluem osteomielite, dano da cartilagem de crescimento, e síndrome compartimental. O acesso venoso central ou a dissecação venosa são outras opções, no entanto, podem ser muito demoradas.

Inicia-se a ressuscitação fluidica com administração de 20ml/kg de soluções cristalóides isotônicas (Ringer ou Soro Fisiológico). Essas soluções podem ser repetidas até que se obtenha estabilidade hemodinâmica e boa perfusão tecidual. Se a criança apresentar evidências de choque hemorrágico apesar **de 2 a 3 expansões com cristalóide ela deverá receber concentrado de hemácias (10 a 15ml/kg)**. A transfusão sanguínea é essencial para restaurar o transporte de oxigênio bem como o volume intravascular. **Transfusões rápidas e volumosas podem resultar em hipocalcemia**

transitória e a concentração sérica de cálcio iônico deve ser monitorada. Se o choque persistir apesar do controle da hemorragia externa e administração de volume deve-se considerar a possibilidade de hemorragia externa. A ressuscitação volêmica inadequada é a principal causa evitável de mortalidade relacionada a trauma em crianças.

D. Avaliação neurológica

Consiste de um exame sucinto que, além de ser índice prognóstico e determinar condutas, tem como objetivo principal a detecção de lesões passíveis de tratamento como, por exemplo, hematomas intracranianos. Por esse motivo deve ser repetido com frequência e deve ser evitado o uso de drogas com ação prolongada em nível de SNC. Este exame se resume na avaliação do nível de consciência através da escala de Glasgow, reação e simetria pupilar, e movimentação dos membros.

Todo o paciente com escala de Glasgow menor ou igual a 8 deve ser intubado. Pessoas inconscientes perdem reflexo de tosse e engasgo responsáveis pela proteção da via aérea. Estes pacientes ficam sujeitos a aspiração pulmonar que pode levar a morte por asfixia imediata, SDRA, ou mais tardiamente pneumonias bacterianas.

Escala de coma de Glasgow:

- Abre os olhos
 - Espontaneamente.....4
 - A comando sonoro.....3
 - Estímulo doloroso.....2
 - Não responde.....1
- Resposta motora
 - Obedece ordens.....6
 - Localiza a dor.....5
 - Flexão normal.....4
 - Flexão anormal.....3
 - Extensão anormal.....2
 - Nenhuma.....1
- Resposta verbal
 - Orientado.....5
 - Confuso.....4
 - Palavras desconexas.....3
 - Sons incompreensíveis...2
 - Nenhuma.....1

E. Exposição e controle de temperatura

A exposição inclui um exame físico da cabeça aos pés para avaliar sinais externos de trauma devido a uma força penetrante ou contundente.

A temperatura deve ser monitorizada e a hipertermia deve ser tratada, especialmente no paciente com trauma craniano ou débito cardíaco reduzido. **A hipotermia leve (32 a 34°C) induzida por 12 a 24 horas pode apresentar benefícios para pacientes que permanecem comatosos após a RCP (Classe IIb).** Algumas evidências sugerem que a mesma reduz o dano causado por uma lesão isquêmica. Este efeito “protetor” da hipotermia sobre o cérebro e os órgãos é objeto de investigação. A hipertermia aumenta a necessidade de oxigênio e deve ser corrigida.

Por outro lado, a hipotermia acidental pode se desenvolver rapidamente nas crianças, particularmente durante a fase de exposição. Temperaturas baixas podem afetar a função cardíaca e neurológica, consumo de oxigênio, metabolismo e coagulação. Em consequência da hipotermia pode ocorrer um ciclo vicioso caracterizado por vasoconstrição, baixo fluxo, acidose e coagulopatia de consumo; que por sua vez podem gerar novamente hipotermia. Para minimizar esse efeito podem ser utilizadas soluções aquecidas, ventilação umidificada e aquecida, e mantas térmicas

Uma vez completo o atendimento primário deve-se controlar a dor. O tratamento definitivo pode ser seguramente realizado, após o manejo da hipóxia, taquicardia, hipotensão e hipotermia. O atendimento secundário envolve um exame mais detalhado dos diferentes sistemas e o início dos exames diagnósticos.

BIBLIOGRAFIA:

- 1.Guidelines CPR ECC American Heart Association. Handbook of Emergency Cardiovascular Care for Healthcare Providers. 2005.
2. Currents in emergency cardiovascular care. 16(4):3-25 American Heart Association 2005-2006.
3. Sanchez, JI; Paidas, CN: Childhood Trauma- Now and in the New Millennium.Surgical Clinics North America 79:1504-1537, 1999.
4. Pediatric Advanced Life Support, Leon Chameides and Mary Fran Hazinski, American Heart association, 1997.
5. Textbook of Pediatric Intensive Care, Mark C. Rogers, third edition, Williams& Wilkins,1996.
6. Terapia Intensiva Pediátrica, Toshio Matsumoto et al.,2. ed., São Paulo,Editora Atheneu, 1997.

GASOMETRIA E DISTÚRBIOS ÁCIDO-BASES

Ana Paula Carlotti

Olberes Vitor Braga de Andrade

A - FISIOLOGIA E TERMINOLOGIA BÁSICA

- Equação de Henderson-Hasselbalch dimensionada ao sistema bicarbonato/ácido carbônico:
 - $\text{pH} = 6.1 + \log_{10}([\text{HCO}_3^-]/(0.03 \times \text{pCO}_2))$
- Equação de Henderson, modificada por Kassirer e Bleich:
 - $[\text{H}^+] = 24 \times \text{pCO}_2 / [\text{HCO}_3^-]$
 - Através desta equação, obtendo o valor gasométrico direto da $[\text{H}^+]$ e da pCO_2 , calcula-se o bicarbonato. Através da $[\text{H}^+]$, obtemos o pH. Desta forma, $[\text{H}^+] = 40$ nEq/L quando o $\text{pH} = 7.4$. Correlação entre $[\text{H}^+]$ e pH:

pH	7,80	7,70	7,60	7,50	7,40	7,30	7,20	7,10	7,00	6,90	6,80
[H ⁺]	16	20	26	32	40	50	63	80	100	125	160

- **Acidose:** Condição fisiológica associada a acidemia ou que pode resultar em acidemia se não compensada; **Acidemia:** presente se $\text{pH} < 7,35$; **Alcalose:** Condição fisiológica associada a alcalemia ou que pode resultar em alcalemia se não compensada; **Alcalemia:** presente se $\text{pH} > 7,45$.
- **Distúrbios ácido-básicos simples** implicam em que uma alteração primária ou da paCO_2 ou do HCO_3^- ocorreram. Há quatro possibilidades: 1-Acidose metabólica: decréscimo primário de HCO_3^- ou adição de $[\text{H}^+]$; 2-Alcalose metabólica: aumento primário de HCO_3^- ou perda de $[\text{H}^+]$; 3-Acidose respiratória: aumento primário da paCO_2 ; 4-Alcalose respiratória: decréscimo primário da paCO_2 .
- **Distúrbios ácido-básicos mistos** são condições fisiopatológicas, onde mais que um distúrbio primário existe. São as variedades mais graves, sendo que ambos os distúrbios metabólico e respiratório, resultam freqüentemente em uma alteração do pH na mesma direção. A história clínica, a análise crítica da correlação entre pH, pCO_2 ,

bicarbonato séricos e o cálculo do anion gap ou do $\Delta[AG]/\Delta[Bic]$ são importantes para sua caracterização. Exemplo de alguns distúrbios mistos: Acidose respiratória + acidose metabólica [sepsis + insuficiência respiratória; intoxicações exógenas (ex. etanol); pós-parada cardiorespiratória, etc.]. Acidose respiratória + alcalose metabólica (pneumopatia + utilização de diurético com espoliação de cloreto; depleção severa de potássio, etc.).

- **Anion gap sérico (AG)**

O princípio físico-químico da eletroneutralidade estabelece que a somatória de cargas catiônicas deve ser igual a das cargas aniônicas, levando-se em conta, tanto anions e cátions extracelulares habitualmente mensuráveis (AM e CM) como aqueles não mensuráveis (ANM e CNM):

$$AM + ANM = CM + CNM$$

O principal CM é o Na^+ , constituindo cerca de 90% das cargas positivas. Desta forma, os CNM correspondem a 10% dos íons séricos (convenciona-se K^+ , Ca^{++} e Mg^{++} como cátions não mensuráveis). Os AM constituem o HCO_3^- e o Cl^- , representando cerca de 85% das cargas negativas. Observamos, desta forma, que existem 5% de ANM excedendo o de CNM para manutenção da eletroneutralidade normal (isto é, $ANM - CNM = 5\%$ dos íons séricos), correspondendo de 8 a 16 mEq/l (em média, 12 mEq/l), o que equivale ao anion gap sérico normal. Assim:

Cargas negativas = Cargas positivas

$$AM + ANM = CM + CNM \text{ (reescrevendo...)}$$

$$ANM - CNM = CM - AM \text{ (substituindo...)}$$

$$ANM - CNM = Na^+ - (HCO_3^- + Cl^-)$$

- **Anion gap = $Na^+ - (HCO_3^- + Cl^-)$; normal: 8-16 mEq/l (em geral 12 ± 2 mEq/l)**

A utilidade da determinação do AG reside principalmente na avaliação da acidose metabólica. Existem duas grandes classes de acidose metabólica: as que cursam com anion gap sérico elevado e normocloremia e aquelas com anion gap sérico normal, hiperclorêmicas (vide tabela II). No primeiro caso, existe adição ou retenção de cargas ácidas ao sistema (ex. acidose láctica, cetoacidose diabética, etc.). Desta forma, há necessidade de elevação de cargas aniônicas (anions não mensuráveis) para manutenção da eletroneutralidade, sem necessidade de alteração do cloro sérico. Assim, um AG elevado, reflete um aumento de anions não-mensuráveis (usualmente, ácidos

orgânicos que não são normalmente incluídos nas determinações padronizadas de outros anions, tais como bicarbonato e cloretos). Nos casos de excesso de produção de ácidos, o AG estará elevado porque o bicarbonato diminuirá como resultado de sua combinação com o excesso de H^+ , para formar H_2CO_3 e, posteriormente, CO_2 , enquanto Na^+ e Cl^- , permanecerão relativamente inalterados. Na segunda situação (AG normal e hiperclorêmica), existe perda de bicarbonato (trato gastrointestinal ou urinário) sem existir adição de cargas ácidas, não havendo necessidade de elevação da somatória de cargas aniônicas; o organismo compensa a eletroneutralidade em alguns casos, aumentando a reabsorção de cloreto pelo túbulo renal proximal.

A hipoalbuminemia é uma situação comum em pacientes críticos, podendo também ser um dado preditivo de mortalidade em populações específicas. Como a albumina é um componente importante dos anions não-mensuráveis, em pacientes com acidose metabólica com AG elevado, a hipoalbuminemia pode mascarar a presença deste distúrbio. Podemos utilizar um fator de correção entre a albuminemia e o anion gap, estabelecendo o anion gap corrigido (AGc):

$$AGc = AG + [0,25 \times (44 - \text{albumina em g/L})]$$

B - PRINCÍPIOS GERAIS DOS DISTÚRBIOS ÁCIDO-BÁSICOS

1. Uma alteração primária da $[H^+]$, $[HCO_3^-]$ ou da pCO_2 resulta em um pH anormal.
2. O organismo apresenta diversos mecanismos de tamponamento: sistemas tampões extra e intracelular (plenitude de equilíbrio em minutos e horas) e respiratório e renal (horas ou dias) os quais vão apresentar seu papel cronológico de atuação.
3. Existem limites nestes diversos tipos de compensação.
4. O organismo não compensa totalmente as desordens ácido-básicas primárias, ou seja, a compensação de um distúrbio primário não normaliza completamente o pH.

C - REGRAS PARA RECONHECIMENTO DO ESTADO ÁCIDO-BÁSICO:

1. Coletar, preferencialmente, gasometria arterial associada a eletrólitos (Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{++} , Mg^{++} , P, glicemia), além de uréia e creatinina. Lembrar da relação e interdependência entre patologia de base, diversas situações de emergência e distúrbios ácido-básicos e eletrolíticos. Identificar as anormalidades do pH, $paCO_2$ e bicarbonato. Observar a relação entre os parâmetros de normalidade e a forma de coleta, preservação e transporte do material: excesso de heparina – redução da $paCO_2$ e aumento do pH; bolhas de ar –

aumento de $p\text{aO}_2$ e do pH; redução da $p\text{aCO}_2$; elevação de temperatura – redução do pH e da $p\text{aO}_2$; aumento da $p\text{aCO}_2$; mistura com sangue venoso – redução da $p\text{aO}_2$.

2. Determinar qual anormalidade é primária e quais são secundárias, baseadas no pH (observar o direcionamento do pH para identificar a desordem primária).

Se o $\text{pH} < 7,4$, pode existir acidose respiratória ou metabólica primárias. Se o $\text{pH} > 7,4$, existe a possibilidade de alcalose metabólica ou respiratória primárias. Interprete considerando os valores da $p\text{aCO}_2$, do bicarbonato e do BE.

Lembrar que "o organismo não compensa totalmente as desordens ácido-básicas primárias", ou seja, a compensação não normaliza completamente o pH. Se disponível, utilize o mapa ácido-básico, observando as áreas dos distúrbios.

3. Calcular a compensação esperada dos distúrbios ácido-básicos primários (vide tabela I).

Se o pH, $p\text{CO}_2$ e HCO_3^- não correspondem às regras de compensação esperada, poderemos estabelecer a presença de um distúrbio misto, caso não existam erros na coleta ou nos dados. Em situações de acidemia ou alcalemia severas, em geral, distúrbios ácido-básicos múltiplos aditivos estão presentes.

Tabela I – Principais distúrbios ácido-básicos e cálculo da resposta compensatória esperada

DISTÚRBO	pH	DISTÚRBO PRIMÁRIO	RESPOSTA COMPENSATÓRIA	REGRA ESPERADA
Acidose metabólica	↓	↑ $[\text{H}^+]$ ↓ $[\text{HCO}_3^-]$	↓ $p\text{CO}_2$	$p\text{CO}_2 = (\text{Bic} \times 1,5) + 8 \pm 2$
Alcalose metabólica	↑	↑ $[\text{HCO}_3^-]$ ↓ $[\text{H}^+]$	↑ $p\text{CO}_2$	$\Delta [p\text{CO}_2] = 0,6-0,7 \times \Delta [\text{Bic}]$
Acidose respiratória	↓	↑ $p\text{CO}_2$	↑ $[\text{HCO}_3^-]$	Aguda: $\Delta [\text{Bic}] = 0.1 \times \Delta [p\text{CO}_2]$ Crônica: $\Delta [\text{Bic}] = 0.3-0,35 \times \Delta [p\text{CO}_2]$
Alcalose respiratória	↑	↓ $p\text{CO}_2$	↓ $[\text{HCO}_3^-]$	Aguda: $\Delta [\text{Bic}] = 0.2 \times \Delta [p\text{CO}_2]$ Crônica: $\Delta [\text{Bic}] = 0.5 \times \Delta [p\text{CO}_2]$

4. Calcular o anion gap (necessitamos da mensuração do Na^+ , Cl^- e HCO_3^-). Se $\text{AG} > 16$, primariamente há acidose metabólica, independente do pH ou bicarbonato sérico.

Lembrar que "o organismo não gera um anion gap elevado para compensar uma desordem primária, mesmo no caso de uma alcalose crônica".

Um $\text{AG} > 20 \text{ mEq/l}$ é mais do que 4 desvios padrões da média, sendo, portanto, improvável como um valor ao acaso. Embora um modesto aumento de AG seja observado em pacientes com alcalose metabólica ou respiratória devido ao aumento primário de cargas negativas das proteínas séricas, mesmo em alcalose grave, este aumento quase nunca é superior a 20 mEq/l . Desta forma, um $\text{AG} > 20$, é altamente preditivo da presença de uma acidose metabólica identificável. Corrigir o AG, de acordo com a albumina sérica: $\text{AGc} = \text{AG} + [0,25 \times (44 - \text{albumina em g/L})]$

5. Se o AG é elevado, calcular a titulação entre o aumento de AG e o decréscimo proporcional de bicarbonato, ou seja, observar o $+\Delta[\text{AG}]$, comparando com o $-\Delta[\text{Bicarbonato}]$.

Normalmente, na acidose metabólica com AG elevado, a redução do bicarbonato equivale ao aumento dos anions não mensuráveis. Desta forma, 1 mEq/l de ácido não mensurável titula 1 mEq/l de bicarbonato: $(+\Delta [\text{Anion gap}] \cong -\Delta [\text{HCO}_3^-])$. Podemos também considerar uma variação de até 20% como resultado final normal, ou seja, a relação $+\Delta [\text{Anion gap}] / -\Delta [\text{HCO}_3^-]$ normalmente situa-se entre 0,8-1,2.

Uma situação de $\Delta[\text{AG}] < \Delta[\text{Bic}]$ é observada quando há acidose metabólica de AG elevada associada à acidose metabólica de AG normal, quando a bicarbonatemia se reduzirá mais do que proporcionalmente à elevação de anions não mensuráveis. Por outro lado, quando $\Delta[\text{AG}] > \Delta[\text{Bic}]$, estaremos frente a uma situação de acidose metabólica de AG elevado complicada com alcalose metabólica associada.

Outra forma de avaliação: Calcule o excesso de anion gap (isto é, o AG total subtraído do AG normal (12 mEq/l) e adicione o valor à concentração do bicarbonato mensurado. Se a soma resultar maior que 30 mEq/l , existe uma alcalose metabólica associada; caso a soma resulte menor do que 23 mEq/l , existe também uma acidose metabólica de anion gap normal.

Obs. Nem todos relatos são unânimes em relação à resposta da titulação. Aquela proporcionalidade de $+\Delta [\text{Anion gap}] \cong -\Delta [\text{HCO}_3^-]$ se estabelece quando o próton e sua base conjugada tem o mesmo volume de distribuição. Em casos de acidose láctica, por ex., podemos esperar, segundo alguns autores, um $\Delta[\text{AG}] / \Delta[\text{Bic}]$ proporcional próximo de

1,6:1, já que o acúmulo de íons H^+ apresenta um grande volume de distribuição quando comparado ao lactato. Desta forma, o excesso de íons H^+ é tamponado no meio intracelular e não pelo bicarbonato sérico, ou seja, a maioria dos anions lactato permanece no meio extracelular, elevando o AG, enquanto mais que 50% dos íons H^+ são tamponados na célula e no osso, não resultando na queda proporcional esperada da bicarbonatemia de 1:1

6-Se possível, observar e interpretar criticamente a mensuração de outros eletrólitos e função renal.

Esta análise é de suma importância, devido ao papel do rim primária e secundariamente no quadro hemodinâmico global e nas possíveis trocas transcelulares secundárias. Ex.: hiperpotassemia relativa na acidemia metabólica.

7- Avaliar os Indicadores de oxigenação:

- Avaliação do gradiente alvéolo-arterial de O_2 .

A avaliação da eficiência da oxigenação requer o conhecimento da concentração do oxigênio inspirado e a pressão parcial de O_2 e CO_2 no sangue arterial. O gradiente de oxigênio alvéolo-arterial é determinado pela subtração da tensão de oxigênio arterial da tensão calculada de oxigênio alveolar.

$$\text{Gradiente (A-a) } O_2 = P_{AO_2} - P_aO_2$$

$$P_{AO_2} = [FiO_2 \times (P_{atm} - P_{H_2O})] - [P_aCO_2/R]$$

Onde: P_{AO_2} = pressão alveolar de oxigênio; P_aO_2 = pressão arterial de oxigênio

P_aCO_2 = pressão arterial de gás carbônico; R= quociente respiratório (CO_2 produzido/ O_2 consumido - sob estado de equilíbrio, normalmente = 0,8);

P_{atm} = 760 ao nível do mar. Em São Paulo: aproximadamente 697 mmHg.; P_{H_2O} = 47 mmHg.

O gradiente em geral é cerca de 5 mmHg, representando áreas subventiladas do pulmão, ou seja, o próprio shunt arteriovenoso pulmonar. Sob ar ambiente, valores acima de 15-20 mmHg representam aumento do shunt, podendo estar associados à acidose respiratória, causas de hipercapnia de origem pulmonar intrínseca e problemas de V/Q. Em RN, valores de até 30 mmHg podem ser normais. Sob $FiO_2=100\%$ por 15 min, espera-se gradiente normal de 20-65 mmHg. Os valores de normatização devem ser

ajustados de acordo com a idade. Considerar para dados comparativos sempre na mesma FiO_2 .

- Relação entre tensão arterial e fração inspirada de oxigênio (PaO_2/FiO_2)

O valor normal situa-se acima de 400 em crianças. Valores < 300 indicam um distúrbio significativo de troca gasosa. Valores < 200 estão, em geral, associados à síndrome de angústia respiratória do adulto.

8- Nos casos de alcalose metabólica, determine o cloro urinário, caracterizando alcalose metabólica salino-responsiva ou salino-resistente.

A etiologia da alcalose metabólica quase sempre é obtida através da história. Entretanto, a concentração do cloro urinário pode ser de utilidade. As situações de hipovolemia e hipocloremia (ex. vômitos) induzem à conservação de cloro pelo rim, reduzindo a concentração do cloro urinário (e. g. abaixo de 10 mEq/l). Nesta situação, o tratamento da causa básica e a reposição de cloreto de sódio devem minimizar e corrigir a alcalose metabólica. Ao contrário, em situações que em que a hipovolemia está ausente ou que exista expansão do volume extracelular, a concentração de cloro urinário tende a ser elevada (ex. excesso de mineralocorticoide), sendo inadequada e algumas vezes contra-indicada a infusão de cloreto de sódio. A análise do $U Na^+$ e do pH urinário também podem ser úteis no diagnóstico da alcalose metabólica (vide posteriormente).

9- Eventualmente, em condições especiais:

- pH urinário; anion gap urinário ($[Na^+ + K^+ - Cl^-]$; prova de acidificação [amônio, acidez titulável, fração de excreção de bicarbonato e (pCO_2 urinário – pCO_2 sérico)]; gap osmolar.

Apresentam utilidade particularmente no diagnóstico das tubulopatias e dos tipos de acidose tubular renal. O anion gap urinário, normalmente é positivo na vigência de acidemia. Nos casos de acidose metabólica devido ou a perdas de bicarbonato gastrointestinal ou à administração de cloreto de amônio, o anion gap se torna negativo ($[UNa^+ + UK^+] < UCl^-$), indicando a presença de um cátion não-mensurável urinário, isto é, o próprio amônio. Nos casos de acidose tubular renal distal, o AG urinário permanece positivo ($[UNa^+ + UK^+] > UCl^-$), sugerindo a falta de amônio na urina.

O gap osmolar (GO) é definido como a diferença entre a osmolalidade real e a estimada (Weisberg: $2 \times Na^+ + Uréia/6 + Glicose/18$). Sua importância reside na interpretação dos casos de intoxicação alcoólica e por etileno glicol. O valor de GO, normalmente situado abaixo de 15 mOsm/Kg H_2O , apresenta-se elevado na cetoacidose

diabética e nas intoxicações por metanol e etilenoglicol (em geral > 25) sugerindo a presença de altas concentrações de um soluto exógeno de baixo peso molecular, elevando assim a osmolalidade sérica real. O GO também se encontra elevado na infusão endovenosa de manitol, na presença de choque severo, acidose láctica e em casos de hiperlipidemia. O GO é normal na intoxicação por salicilatos.

10. Determine a causa de cada desordem primária identificada, de acordo com a história e o exame clínico do paciente. A terapêutica deve levar em conta prioridades vitais e hemodinâmicas, eficiência do aparelho respiratório, função renal, distúrbios hidroeletrólíticos e associações dos eventuais distúrbios mistos, quando presentes.

D - ACIDOSE METABÓLICA

Etiologia: as principais causas estão relacionadas na tabela II.

Manifestações clínicas: relacionam-se com a gravidade da acidemia, estado hemodinâmico, patologia de base e distúrbios eletrolíticos associados. As principais manifestações são taquipnéia, vômitos, alterações do sensorio (letargia e coma), convulsões, espasticidade, hipotensão, depressão miocárdica, arritmias (independente da associação com hiperpotassemia), etc.

Diagnóstico: Avalie história, exame clínico, anion gap e outros parâmetros (vide tabela II e figura 1)

Tratamento: bicarbonato endovenoso, quando o pH sérico < 7,10 e/ou bicarbonato plasmático < 10 mEq/l, em condições hemodinâmicas e de hidratação adequadas. Lembrar que são de suma importância a eliminação da causa básica associada e condição ventilatória adequada. Considerações especiais devem ser feitas na cetoacidose diabética, quadros de comprometimento pulmonar, tubulopatias específicas, insuficiência renal, parada cardíaca, período neonatal, entre outras situações.

Cálculo do bicarbonato (Bic):

$$\text{Bic} = [\text{Bic}_{\text{desejado}} - \text{Bic}_{\text{encontrado}}] \times \text{peso (Kg)} \times 0,3$$

Adota-se $\text{Bic}_{\text{desejado}} = 15$, sendo um valor razoavelmente seguro quanto à compensação respiratória a ser promovida. Outra forma de administração utilizada:

$$\text{Bic} = \text{BE} \times 0,3 \times \text{peso (Kg)} \quad (\text{onde BE} = \text{excesso de base})$$

Devemos utilizar solução de bicarbonato endovenoso, o mais isoosmolar possível (cerca de 1,5%), utilizando diluições necessárias, de acordo com a apresentação oferecida (3, 8,4 ou 10%, contendo 0,36, 1 e 1,2 mEq/l, respectivamente). Dependendo da

gravidade, utilizamos metade da dose calculada, administrada entre 1 ou 4 horas, após o que, nova coleta gasométrica e reavaliação clínica se tornam necessários. O volume infundido e a quantidade de sódio oferecida simultaneamente devem ser considerados. Se existir insuficiência renal aguda ou hiperosmolaridade como em situações de hipernatremia, deve ser considerada a possibilidade de método dialítico.

Efeitos adversos da administração de bicarbonato: hipocalemia; sobrecarga de volume; hiperosmolaridade; acidose paradoxal do SNC; alcalose metabólica sobreposta; hipóxia tecidual e hipercatabolismo; hipocalcemia e hipernatremia e risco de hemorragia do SNC (particularmente no período neonatal).

Tabela II - Principais causas de acidose metabólica

ANION GAP AUMENTADO	ANION GAP NORMAL
(>16 mEq/l; em geral >20 mEq/l)	(8-16 mEq/l)
Cetoacidose diabética	Diarréia
Uremia e insuficiência renal aguda	Acidose tubular renal
Acidose láctica (tipos A e B)	Uso de acetazolamida
Erros inatos do metabolismo	Ingestão de ácidos
Choque, hipóxia, isquemia	HCl, NH ₄ Cl, etc.
Toxinas (Anions exógenos):	Derivações ureterointestinais
Metanol, etileno glicol,	Uremia (fase inicial)
Salicilatos, paraldeído,	Uso de inibidores da aldosterona
Penicilina, carbenicilina, etc.	Aumento de cátions:
Rabdomiólise	K ⁺ , Ca ⁺⁺ , Mg ⁺⁺
Hiperalbuminemia (transitório)	Retenção de cátions: IgG, lítio
Erro laboratorial:	Cetoacidose com marcada cetonúria
Na ⁺ falsamente elevado	Hipoalbuminemia (redução de Anion gap)
Cl ⁻ e HCO ₃ ⁻ falsamente reduzidos	Erro laboratorial:
Acidose metabólica tardia do recém-nascido	Hiponatremia (soro viscoso)
	Hipercloremia (intoxicação por bromo)
	Na ⁺ falsamente reduzido
	Cl ⁻ ou HCO ₃ ⁻ falsamente elevados

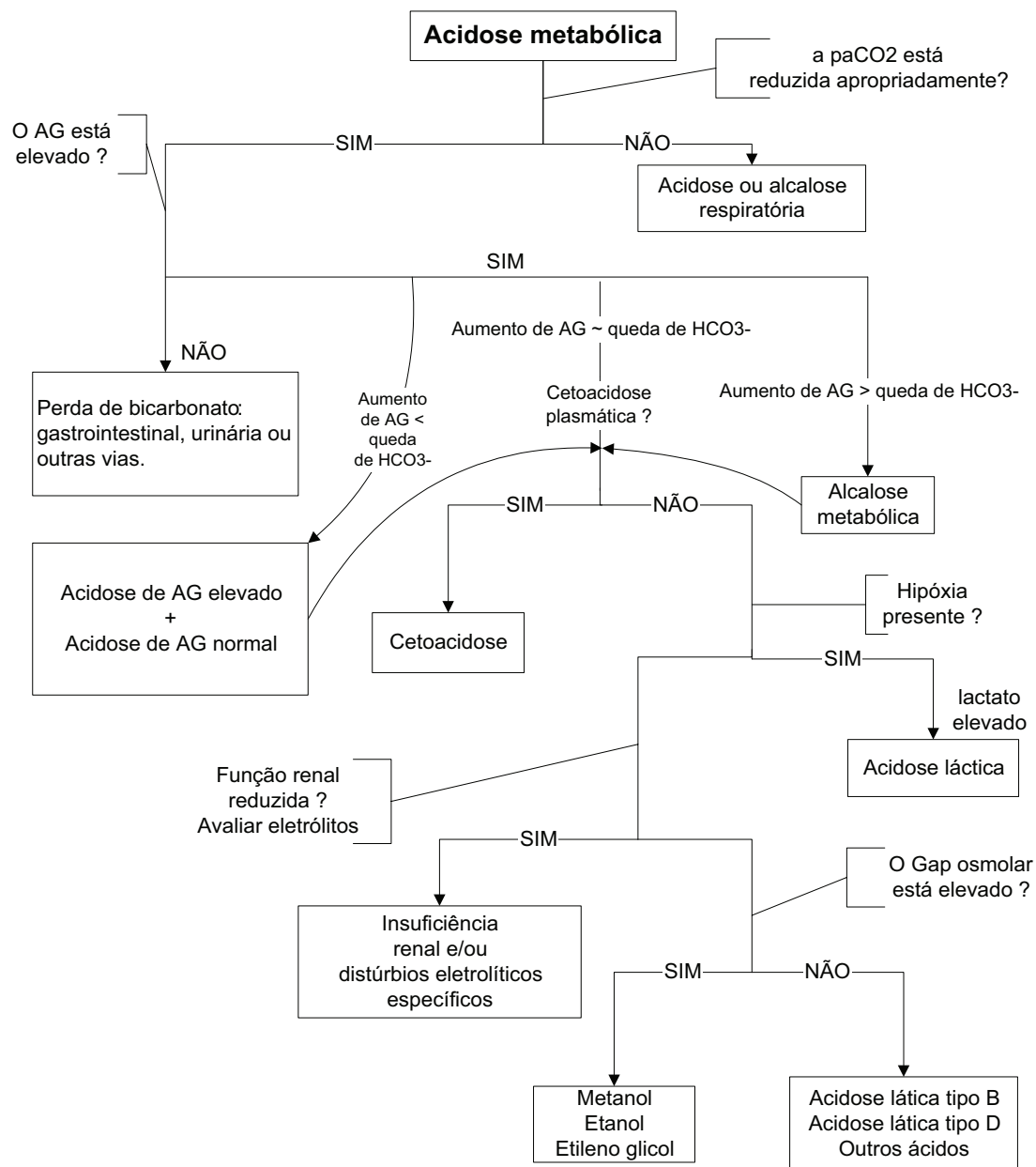


Figura 1: Fluxograma geral da acidose metabólica

E- ALCALOSE METABÓLICA

Definição:Alcalose metabólica é definida por um excesso de álcali no organismo, acompanhado de aumento do pH e da concentração de HCO_3^- no compartimento extracelular.

Respostas fisiológicas:

1. Compensação respiratória: para cada mEq/L de elevação na concentração plasmática de HCO_3^- a PCO_2 sobe 0,6-0,7 mmHg.
2. Compensação renal: depende da causa. Se houver deficiência de HCl, a concentração de cloro urinário será próxima de zero. Na presença de contração do volume extracelular, as concentrações de sódio e cloro na urina serão baixas, exceto em situações de uso recente de diurético.

Etiologia: vide tabela III.

Tabela III: Causas de alcalose metabólica

Associadas à contração do volume extracelular

Cloro urinário baixo

- Perda de secreção gástrica (vômitos, drenagem gástrica)
- Perda intestinal de NaCl (adenoma viloso do cólon, cloridorréia congênita)
- Uso remoto de diuréticos
- Pós-correção de hipercapnia crônica
- Fibrose cística

Cloro urinário alto

- Uso atual de diuréticos
- Síndrome de Bartter
- Síndrome de Gitelman

Associadas ao aumento do volume extracelular

- Ingestão de álcali na presença de redução importante da taxa de filtração glomerular

- Excesso de mineralocorticoide
 - Hiperaldosteronismo primário
 - Hiperaldosteronismo secundário

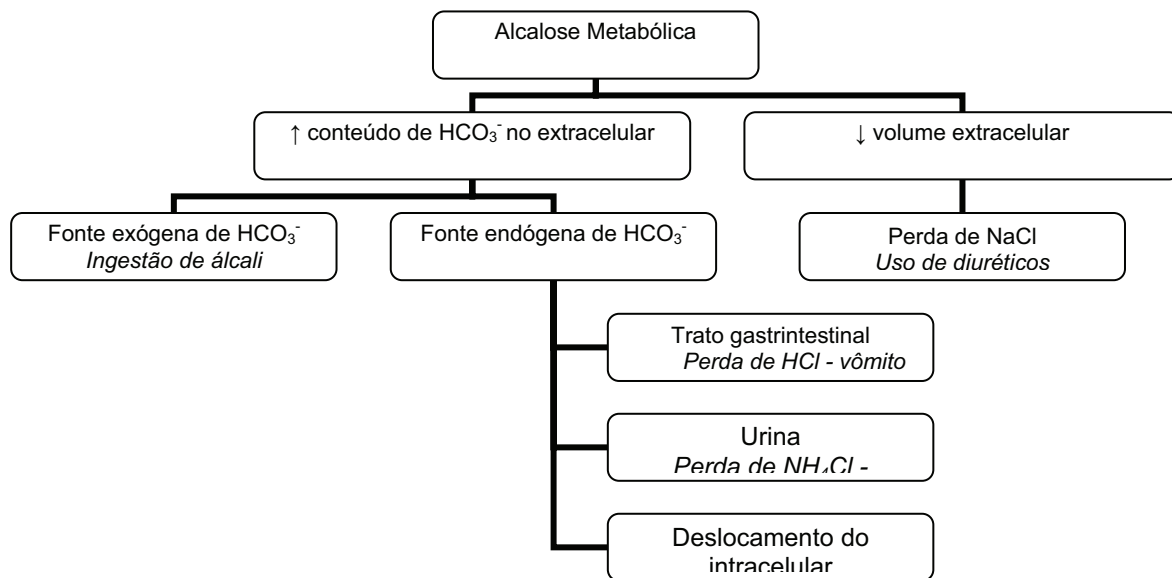
Hipomagnesemia

Fisiopatologia: A alcalose metabólica ocorre quando há aumento da concentração plasmática de HCO_3^- e diminuição da concentração de íons H^+ no fluido extracelular. O aumento da concentração de HCO_3^- pode ser devido ao aumento do conteúdo de HCO_3^- no fluido extracelular ou à diminuição do volume do compartimento extracelular. O aumento do conteúdo de HCO_3^- no fluido extracelular pode ocorrer pela adição de HCO_3^-

ao compartimento extracelular, secundária à perda de um ânion, como o Cl^- ou à retenção de um cátion, como o Na^+ . No compartimento intracelular ocorrem eventos importantes, como a perda de potássio e o ganho de sódio e H^+ e conseqüentemente, sobrevêm acidose intracelular e depleção de potássio. A hipocalemia promove aumento da concentração de HCO_3^- no extracelular pelo aumento da produção e excreção de NH_4^+ . Além disso, a hipocalemia diminui a excreção de HCO_3^- pela diminuição da taxa de filtração glomerular e aumento da reabsorção de HCO_3^- pelo túbulo proximal (figura 2).

Diagnóstico: Identificar a causa básica pela anamnese: história de vômito, diarreia, uso de diurético, hipertensão arterial, doença pulmonar crônica, insuficiência renal, antecedentes familiares. Ao exame físico, avaliar o volume extracelular: pacientes com história de vômitos ou uso de diuréticos apresentam contração do volume extracelular, enquanto que hipertensão arterial e expansão do volume extracelular sugerem excesso de mineralocorticoide (figura 3). Os exames urinários úteis ao diagnóstico diferencial da alcalose metabólica estão na tabela IV.

Erro! Figura 2: Bases fisiopatológicas da alcalose metabólica (adaptado de Halperin, 2004).



Erro! Figura 3: Abordagem diagnóstica do paciente com alcalose metabólica.

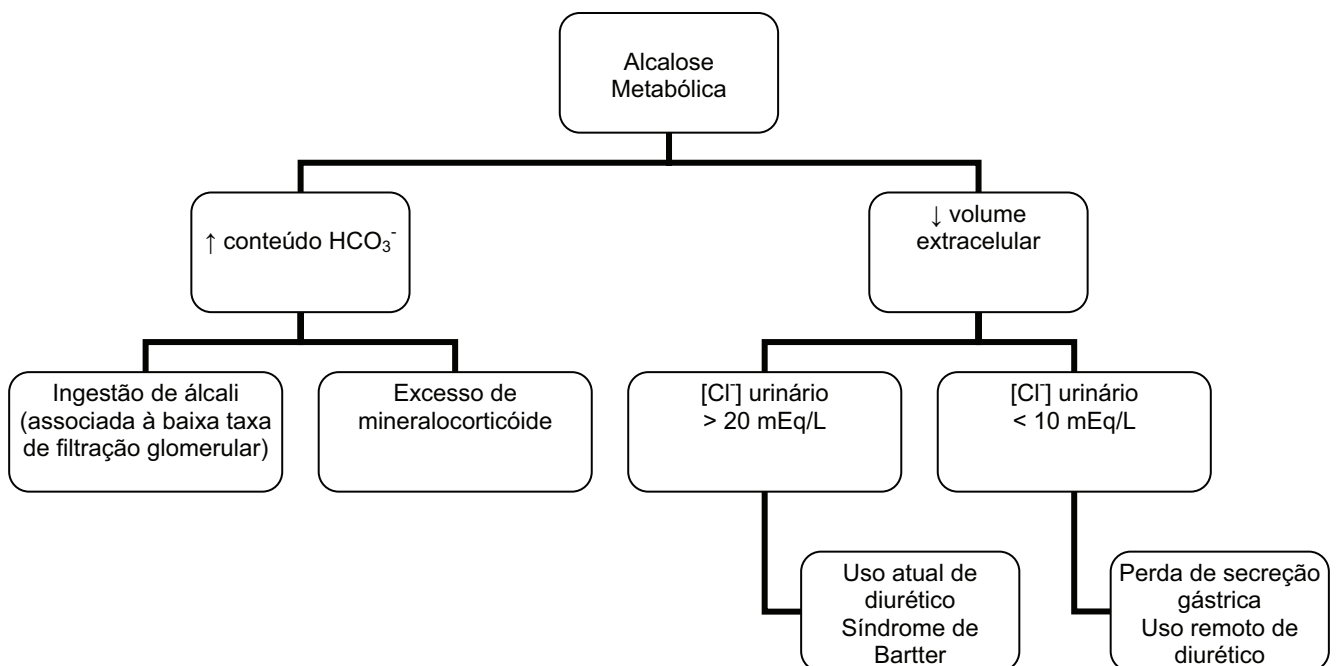


Tabela IV: Exames urinários no diagnóstico de alcalose metabólica.

Causa	[Na ⁺] urinário	[Cl ⁻] urinário	pH urinário
Volume EC diminuído			
- vômito (recente)	↑	↓	> 7*
- vômito (remoto)	↓	↓	< 6
- diurético (recente)	↑	↑	< 6
- diurético (remoto)	↓	↓	< 6
- síndrome de Bartter	↑	↑	6-6,5
- pós-hipercapnia	↓	↓	< 6
- perda de Cl ⁻ em diarreia	↓	↓	< 6
Volume EC normal ou aumentado	↑	↑	5-8

Legenda: EC = extracelular; ↑ = > 20 mEq/L; ↓ = < 20 mEq/L. * = urina alcalina devido a bicarbonatúria.

Manifestações clínicas: Diminuição do *drive* respiratório, hipóxia, hipercapnia, desvio da curva de dissociação do oxigênio-hemoglobina para a esquerda e diminuição da liberação de oxigênio aos tecidos.

Tratamento: Inicialmente, deve-se identificar a base do déficit e repor de acordo. Em pacientes com contração do volume extracelular a administração de NaCl restaura o volume extracelular e diminui a concentração de HCO₃⁻ por diluição. Além disso, a expansão do volume extracelular leva à bicarbonatúria. A administração de potássio é necessária para a correção da acidose intracelular e do déficit de potássio. Este grupo é denominado “responsivo a cloreto”. Ressalta-se que em situações de diminuição do volume circulante efetivo e expansão do extracelular, como em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva em uso de diuréticos, deve-se administrar somente suplementos de KCl, sendo a administração Na⁺ não recomendada, pois o K⁺ entra na célula e o Na⁺ sai, adicionando Na⁺ extra ao compartimento extracelular, que deverá ser eliminado pelo organismo.

O outro grupo, denominado “resistente a cloreto” não responde à administração de sais de cloro e não apresenta contração do volume extracelular. Este tipo de alcalose metabólica ocorre mais comumente em pacientes com hiperaldosteronismo e requer o

tratamento específico da causa básica. Agentes que bloqueiam a reabsorção de Na^+ no duto coletor, como a amilorida e antagonistas da aldosterona, como a espironolactona podem ser úteis. O inibidor da anidrase carbônica – acetazolamida – tem sido utilizado para melhorar a alcalemia durante o desmame da ventilação mecânica, mas pode agravar a depleção de potássio. Alguns autores recomendam a infusão de soluções ácidas de HCl ou NH_4Cl . Em pacientes com insuficiência renal e alcalemia grave ($\text{pH} > 7,7$), pode ser necessária a realização de diálise, com banhos contendo baixa concentração de HCO_3^- .

F-ACIDOSE RESPIRATÓRIA

Definição: Acidose respiratória é definida por aumento da PaCO_2 e da concentração de H^+ no plasma, decorrente do desequilíbrio entre a produção de CO_2 pelo metabolismo e sua eliminação pelos pulmões.

$$[\text{H}^+] = (24/[\text{HCO}_3^-]) \times \text{PCO}_2$$

Respostas fisiológicas:

1. **Acidose respiratória aguda:** para cada mmHg de aumento na PaCO_2 acima de 40 mmHg, a concentração de H^+ sobe 0,8 nmol/L acima de 40 nmol/L. A concentração plasmática de HCO_3^- sobe 1 mEq/L para cada 10 mmHg de aumento na PaCO_2 .
2. **Acidose respiratória crônica:** para cada mmHg de aumento na PaCO_2 acima de 40 mmHg, a concentração de H^+ sobe 0,3 nmol/L acima de 40 nmol/L. A concentração plasmática de HCO_3^- sobe 3 mEq/L para cada 10 mmHg de aumento na PaCO_2 .

Etiologia: vide tabela V.

Tabela V: Causas de acidose respiratória

Depressão do centro respiratório

- Drogas (sedativas, anestésicas)
- Encefalopatia hipóxico-isquêmica
- Trauma cranioencefálico
- Infecções (meningites, encefalites)

Doenças neuromusculares

- Síndrome de Guillain-Barré
- Miastenia Gravis
- Esclerose lateral amiotrófica

Distúrbios metabólicos

- Hipofosfatemia
- Hipomagnesemia
- Hipopotassemia
- Alcalose metabólica grave

Bloqueio neuromuscular por drogas

Patologias obstrutivas de vias aéreas

Obstrução de vias aéreas superiores

- Laringite
- Epiglote
- Corpo estranho

Obstrução de vias aéreas inferiores

- Asma brônquica
- Bronquiolite
- Compressão extrínseca

Patologias restritivas do parênquima pulmonar

- Fibrose pulmonar
- Cifoesciose

Diminuição da complacência pulmonar

- Edema pulmonar
- Pneumonia
- Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo

Patologias abdominais

Aumento da pressão intra-abdominal e elevação do diafragma

- Ascites volumosas
- Tumores abdominais
- Hemorragia intra-abdominal
- Obstrução do trato gastrointestinal

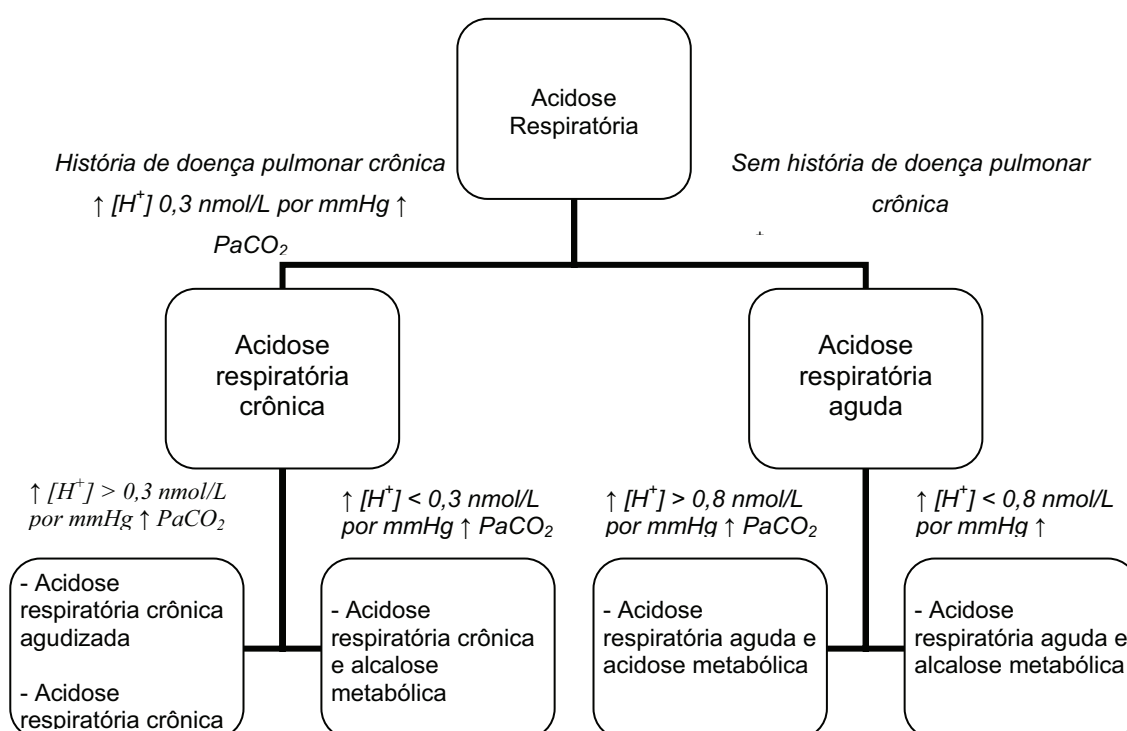
Diminuição do transporte de CO₂

- Choque

Fisiopatologia: A acidose respiratória resulta de acúmulo de CO_2 e geração de H^+ devido à falha dos pulmões em remover o CO_2 produzido pelo metabolismo. Conseqüentemente, ocorre aumento da PCO_2 alveolar e da PaCO_2 . O aumento agudo da PaCO_2 leva a um pequeno aumento da concentração plasmática de HCO_3^- , devido ao tamponamento intracelular de H^+ e à perda de HCO_3^- das células em troca por Cl^- . Na acidose respiratória crônica, a acidemia resultante da hipercapnia prolongada leva ao aumento da excreção de NH_4^+ e da reabsorção indireta de HCO_3^- . Além disso, ocorre aumento da reabsorção proximal de HCO_3^- , que também contribui para a elevação da concentração plasmática de bicarbonato.

Diagnóstico: Pela anamnese e exame físico, deve-se investigar a presença de doença pulmonar crônica. Pela avaliação da gasometria deve-se analisar o aumento da PaCO_2 em relação ao estado ácido-base e a resposta fisiológica esperada, determinando se o quadro está compensado ou não e a possibilidade de um distúrbio misto (Figura 4).

Figura 4: Abordagem diagnóstica do paciente com acidose respiratória (adaptado de Halperin & Goldstein, 1998).



Manifestações clínicas da acidose respiratória: Rubor facial e de extremidades, dispnéia ou bradipnéia (em pacientes com depressão do centro respiratório), ansiedade, delírio, tremores, crises convulsivas e coma.

Tratamento: Consiste da melhora da ventilação, se necessário com a utilização de ventilação mecânica e o tratamento da causa básica.

G-ALCALOSE RESPIRATÓRIA

Definição: Alcalose respiratória é definida pela diminuição da PaCO_2 e da concentração de H^+ no plasma, decorrente da eliminação excessiva de CO_2 pelos pulmões, relativa à sua produção pelo metabolismo.

Respostas fisiológicas:

- 1. Alcalose respiratória aguda:** para cada mmHg de redução na PaCO_2 abaixo de 40 mmHg, a concentração de H^+ cai 0,8 nmol/L abaixo de 40 nmol/L. A concentração plasmática de HCO_3^- cai 2 mEq/L para cada 10 mmHg de queda na PaCO_2 .
- 2. Alcalose respiratória crônica:** para cada mmHg de redução na PaCO_2 abaixo de 40 mmHg, a concentração de H^+ cai 0,2 nmol/L abaixo de 40 nmol/L. A concentração plasmática de HCO_3^- cai 5 mEq/L para cada 10 mmHg de queda na PaCO_2 .

Etiologia: vide tabela VI:

Tabela VI: Causas de alcalose respiratória

Estímulo dos quimiorreceptores periféricos

Hipóxia

- Afecções do parênquima pulmonar
- Exposição a grandes altitudes
- Anemia grave
- Insuficiência cardíaca congestiva
- Cardiopatia congênita cianósica

Estímulo dos ramos aferentes pulmonares

- Pneumonia
- Edema pulmonar
- Embolia pulmonar
- Asma

Estímulo do centro respiratório

Doenças do Sistema Nervoso Central

- Infecções
- Trauma
- Hemorragia subaracnóide
- Tumor

Drogas

- Salicilatos
- Catecolaminas
- Teofilina

Miscelânea

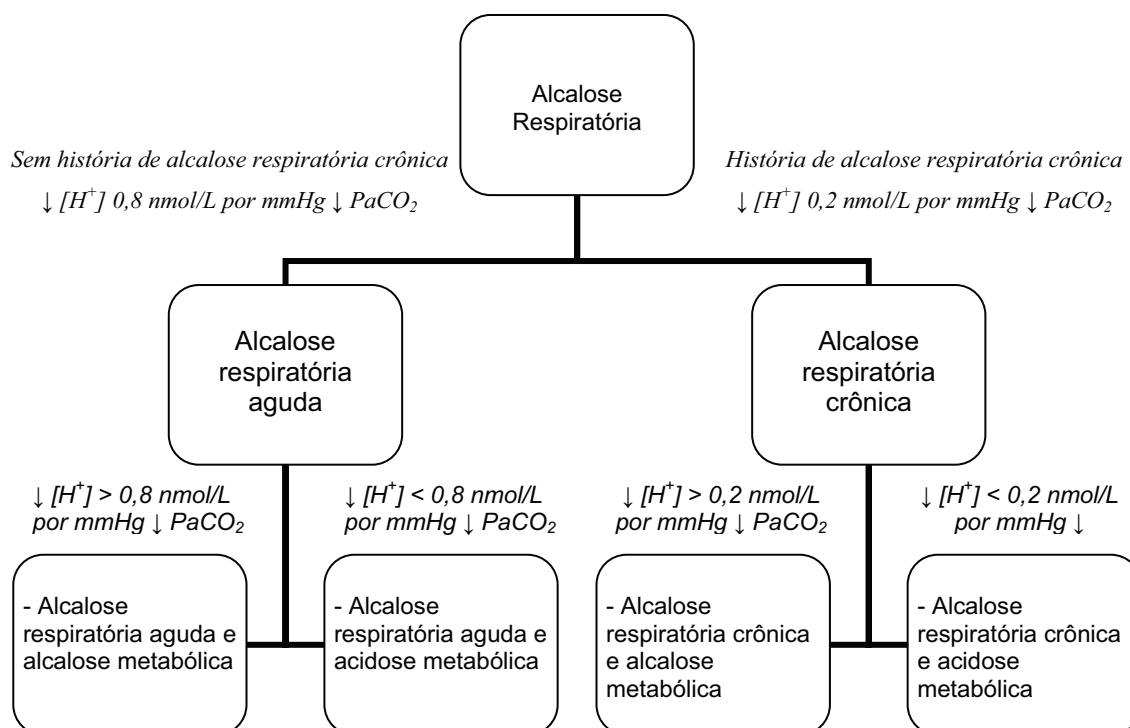
- Febre
- Ansiedade
- Sepsis
- Recuperação de acidose metabólica

Ventilação pulmonar mecânica

Fisiopatologia: A alcalose respiratória resulta de hiperventilação, com queda da PaCO_2 e da concentração de H^+ no plasma. Conseqüentemente, ocorre queda da PCO_2 alveolar e da PaCO_2 . A redução aguda da PaCO_2 leva a uma pequena diminuição da concentração plasmática de HCO_3^- , devido à captação celular de HCO_3^- em troca por Cl^- . Na alcalose respiratória crônica, há inibição da reabsorção de bicarbonato pelo túbulo proximal, resultando em bicarbonatúria e diminuição da concentração plasmática de HCO_3^- .

Diagnóstico: Pela anamnese e exame físico, deve-se investigar a presença de doença associada com alcalose respiratória crônica. Pela avaliação da gasometria deve-se analisar a queda da PaCO_2 em relação ao estado ácido-base e a resposta fisiológica esperada, determinando se o quadro está compensado ou não e a possibilidade de um distúrbio misto (Figura 5).

Figura 5: Abordagem diagnóstica do paciente com alcalose respiratória (adaptado de Halperin & Goldstein, 1998).



Manifestações clínicas da alcalose respiratória: arritmias cardíacas, parestesias faciais e periféricas, câibras, confusão mental, síncope e crises convulsivas (por vasoconstricção cerebral).

Tratamento: Deve-se diminuir a hiperventilação, pelo uso de sedativos se necessário e tratar a causa básica.

Casos comentados:

Caso I: Criança de 5 anos de idade, com tumor do sistema nervoso central operado e sepse por infecção da corrente sanguínea relacionada a cateter venoso central, apresenta os seguintes exames laboratoriais:

Sangue arterial: pH 7,52, PO₂ 123 mmHg, PCO₂ 24 mmHg, HCO₃⁻ 19 mEq/L, BE -2, Na⁺ 135 mEq/L, K⁺ 3,2 mEq/L, Cl⁻ 106 mEq/L, uréia 10 mg/dL, creatinina 0,7 mg/dL, lactato 1,24 mmol/L, glicemia 92 mg/dL. Urina: glicose negativa, corpos cetônicos ++.

1. Diagnóstico do distúrbio ácido-base:

$$[H^+] = (24/19) \times 24 = 30 \text{ nmol/L}$$

↑ pH, ↓ [H⁺] e ↓ PaCO₂, sem história de alcalose respiratória crônica: **Alcalose respiratória aguda.**

↓ PaCO₂ = 16 mmHg, ↓ [HCO₃⁻] = 6 mEq/L (> 2 mEq/L para cada 10 mmHg de queda na PaCO₂) e ↓ [H⁺] = 10 nmol/L (< 0,8 nmol/L por mmHg ↓ PaCO₂): **Alcalose respiratória aguda e acidose metabólica.**

2. **Causas:** alcalose respiratória por hiperventilação secundária a sepse e ansiedade e acidose metabólica de anion gap normal (10 mEq/l) devido ao jejum prolongado (evidenciado por cetonúria).
3. **Tratamento:** antibioticoterapia, remoção do cateter contaminado, tranquilização da criança e suporte nutricional.

Caso II: Lactente de 6 meses de idade, broncodisplásico é internado no CTI-Pediátrico com pneumonia e os exames laboratoriais revelam:

Sangue arterial: pH 7,34, PO₂ 54 mmHg, PCO₂ 85 mmHg, HCO₃⁻ 44 mEq/L, BE 14, Na⁺ 133 mEq/L, K⁺ 3,0 mEq/L, Cl⁻ 79 mEq/L, uréia 11 mg/dL, creatinina 0,4 mg/dL, lactato 1,5 mmol/L, glicemia 85 mg/dL. Urina: Cl⁻ 10 mEq/L, Na⁺ 8 mEq/L, pH 5.

1. Diagnóstico do distúrbio ácido-base:

$$[H^+] = (24/44) \times 85 = 46 \text{ nmol/L}$$

↓ pH, ↑ $[H^+]$ e ↑ PaCO_2 , com história de doença pulmonar crônica: **Acidose respiratória crônica.**

↑ $\text{PaCO}_2 = 45 \text{ mmHg}$, ↑ $[\text{HCO}_3^-] = 19 \text{ mEq/L}$ (> 3 mEq/L para cada 10 mmHg de aumento na PaCO_2) e ↑ $[H^+] = 6 \text{ nmol/L}$ (< 0,3 nmol/L por mmHg ↑ PaCO_2):

Acidose respiratória crônica e alcalose metabólica.

2. **Causas:** acidose respiratória crônica secundária à displasia bronco-pulmonar e agravada pela pneumonia e alcalose metabólica secundária ao uso prolongado de diuréticos (com contração do volume extracelular, evidenciada pelas baixas concentrações de sódio e cloro na urina).
3. **Tratamento:** melhorar a ventilação, se necessário instituir ventilação pulmonar mecânica, hidratação cuidadosa do paciente e reposição do déficit de potássio pela administração de KCl.

Caso III: Adolescente do sexo feminino dá entrada no pronto socorro com quadro agudo de rebaixamento de consciência, vômitos e taquipnéia. Após atendimento emergencial (abertura de vias aéreas, estabelecimento de acesso venoso concomitante com avaliação dos dados hemodinâmicos), realizada coleta de exames e passagem de sonda nasogástrica, associada à expansão com soro fisiológico - 500 ml, além de exame neurológico sumário.

PA:132x77 mmHg FC:112 bpm FR:44 rpm

Escala de Glasgow: 10

Pupilas isocóricas e fotorreagentes. Ausência de sinais meníngeos.

Propedêutica pulmonar, cardiovascular e abdominal compatível com normalidade.

Exames laboratoriais:

Hb:14,1 Htc:45 Leuc.:6500 (B4 S35 E3 L42 B12 M4) plaquetas:180.000

Na:145 K:5,5 Cl:100 Glic.:88 Cai:1,27 mmol/l lactato arterial: 1,1 mmol/l

pH:7.50 pCO_2 :20 mmHg HCO_3^- :16 mEq/l BE:-8 paO_2 :210 mmHg satHb:100%

(sob máscara de venturi 0,5)

U Cl^- =7 mEq/l

Assinale o diagnóstico mais provável:

- a. acidose metabólica de anion gap elevado e alcalose respiratória aguda
- b. alcalose respiratória aguda, acidose metabólica e alcalose metabólica.

- c. acidose metabólica e acidose respiratória
- d. alcalose respiratória e acidose metabólica de anion gap normal.

1. Diagnóstico do distúrbio ácido-base:

$$[H^+] = (24/16) \times 20 = 30 \text{ nmol/L}$$

↑ pH, ↓ PaCO₂ e ↓ [H⁺] com história aguda: **Alcalose respiratória aguda.**

↓ PaCO₂ = 20 mmHg, ↓ [HCO₃⁻] = 8 mEq/L (> 2 mEq/L para cada 10 mmHg de redução na PaCO₂) e ↓ [H⁺] = 10 nmol/L (↓ [H⁺] < 0,8 nmol/l por mmHg de ↓ PaCO₂): **Alcalose respiratória aguda e acidose metabólica.** O anion gap [145 – (10+100)] é elevado (35), denotando uma acidose metabólica de anion gap elevado, não láctica (lactato arterial normal). O Δ[AG] foi de 23 (35-12) e o Δ[Bic] foi de 8 (24-16); desta forma, o Δ[AG] > Δ[Bic], isto é, o aumento do anion gap não apresentou uma proporcional queda da bicarbonatemia; esta permaneceu mais alta, compatível com a presença de **alcalose metabólica** associada. O cloro urinário é baixo, sugestivo de alcalose salino-sensível. A resposta mais apropriada, desta forma é “b”.

2- Causas: O quadro é compatível com intoxicação por salicilato. Foi informado, posteriormente, o encontro de comprimidos ao lado da cama. A primeira manifestação é a alcalose respiratória devido o estímulo do centro respiratório pelo salicilato, seguida de acidose metabólica por comprometimento mitocondrial, cursando com anion gap elevado; a alcalose metabólica está provavelmente relacionada aos vômitos (salino-sensível). O cálculo do gap osmolar deve estar elevado (>15 mOsm/Kg H₂O) neste caso.

3- Tratamento: Medidas gerais para intoxicação exógena e preservação das vias aéreas; lavagem gástrica com carvão ativado e hidratação. Está indicada a correção da acidose metabólica com bicarbonato contínuo em casos graves com acidemia metabólica. Conforme quadro clínico e nível plasmático de salicilato, estão indicadas medidas dialíticas.

Caso IV: Lactente de 8 meses apresenta quadro de vômitos esporádicos e deficiência pondero-estatural, apesar de mudança alimentar (leite de soja) e tratamento para “refluxo gastroesofágico”. Há 1 semana apresenta-se mais apático e hipoativo com paresia e aparentemente com reflexos tendinos reduzidos simetricamente. Foi realizada hipótese diagnóstica inicial de polirradiculoneurite.

pH=7,35 PaCO₂=31 mmHg HCO₃⁻=16 mEq/l BE=-8 paO₂=87 mmHg sat Hb=93%
Na=138 mEq/l K=1,8 mEq/l Cl=114 mEq/l Mg++=1,8 mg/dl Cr=0,3 mg/dl Uréia=22 mg/dl
Sedimento urinário: pH=8,0 L=10 p/c H=4 p/c prot=+ glicose=negativa
UNa⁺=28 mEq/l UK⁺= 34 mEq/l UCl⁻=60 mEq/l

1. Diagnóstico do distúrbio ácido-base:

$$[H^+] = (24/16) \times 30 = 46,5 \text{ nmol/L}$$

↓ pH, ↑ $[H^+]$ e ↓ PaCO_2 , compatível com **acidose metabólica**.

↓ $[\text{HCO}_3^-] = 8 \text{ mEq/L}$, ↓ $\text{PaCO}_2 = 10 \text{ mmHg}$ (dentro da faixa esperada de compensação: $1,5 \times \text{HCO}_3^- + 8 \pm 2$); o anion gap é 8; corrigindo-se para a albuminemia (vide regra de compensação), teremos o AGc=11 (normal) e hiperclorêmia. Hipocalemia foi registrada, mais significativa com acidose metabólica. O pH urinário era alcalino na presença de acidemia metabólica e o anion gap urinário=+2 foi positivo $[(\text{UNa}^+ + \text{UK}^+) > \text{UCl}^-]$, sugestivo de ausência de NH_4^+ urinário. Não havia história de diarreia e, um interrogatório mais apurado demonstrou a presença de poliúria-polidipsia. Radiografia de tórax foi normal e demonstrou, conforme projeção mais ampliada, a presença de nefrocalcinose em topografia renal.

2. **Causas:** Acidose metabólica de anion gap normal, hiperclorêmica, hipocalêmica com anion gap urinário positivo e presença de nefrocalcinose é compatível com acidose tubular renal distal (clássica ou tipo I).

3. **Tratamento:** Hidratação adequada e uso de álcali de forma titulada e progressiva (citrato de potássio ou bicarbonato), preferencialmente por via oral, suplementação de potássio ou espironolactona monitorizados constituem o passo inicial do tratamento.

Questões:

1. Criança de 6 anos de idade, com síndrome nefrótica idiopática é internada na Enfermaria de Pediatria para tratamento de pneumonia lobar. Apresenta dispnéia leve e edema generalizado. No segundo dia de internação queixa-se de dor torácica e há piora do padrão respiratório. Os exames laboratoriais revelam: Sangue arterial: pH 7,40, PaO_2 50 mmHg, PaCO_2 25 mmHg, HCO_3^- 15 mEq/L, BE -9. Na^+ 135 mEq/L, Cl^- 100 mEq/L.

Qual é o diagnóstico do distúrbio ácido-base?

- a. Alcalose respiratória aguda e acidose metabólica.
- b. Alcalose respiratória crônica.
- c. Acidose metabólica compensada.
- d. Alcalose respiratória aguda compensada.

Resposta correta: a.

2. Qual é a provável causa do distúrbio ácido-base acima?

- a. Insuficiência renal aguda.
- b. Tromboembolismo pulmonar.
- c. Hiperventilação psicogênica.
- d. Perda de bicarbonato pela urina.

Resposta correta: b.

3. Assinale a correta:

- a. A acidose metabólica de anion gap elevado é observada nos casos de acidose láctica, cetoacidose diabética e acidose tubular renal.
- b. Alcalose metabólica salino-sensível acompanha os casos de hiperaldosteronismo secundário à corticoterapia.
- c. Perdas por sonda nasogástrica podem levar à alcalose metabólica salino-sensível e acidúria paradoxal.
- d. Utilização de furosemide, comumente se associa à acidose metabólica, constituindo um teste satisfatório para avaliação de acidificação urinária distal.

Resposta correta: c.

4. Adolescente de 14 anos, sexo feminino é levada ao serviço de saúde porque se encontra apática há 1 dia. Os exames laboratoriais mostraram: Sangue arterial: pH 7,48, PO₂ 120 mmHg, PCO₂ 45 mmHg, HCO₃⁻ 32 mEq/L, BE 7, Na⁺ 130 mEq/L, K⁺ 2,5 mEq/L, Cl⁻ 90 mEq/L. Urina: Cl⁻ 0, Na⁺ 50 mEq/L, pH 8. Qual é o distúrbio ácido-base e sua causa?

- a. Alcalose metabólica, vômitos de início recente.
- b. Alcalose metabólica, uso prolongado de diurético.
- c. Alcalose metabólica e acidose respiratória, doença pulmonar crônica.
- d. Alcalose metabólica e alcalose respiratória.

Resposta correta: a.

5. Em situações de acidose metabólica de anion gap elevado, devemos avaliar se a titulação $+\Delta AG \sim -\Delta Bic$ está adequada. Assinale a situação onde o aumento do anion gap pode ser desproporcionalmente maior que a redução de bicarbonato sérico (isto é, $\Delta AG > \Delta Bic$):

1. seps e vômitos
2. broncopneumonia grave e diarreia
3. uso de corticoterapia e diurético
4. intoxicação por metanol e coma
5. diarreia e vômitos

Resposta correta: a.

6. Escolar previamente hígido apresenta diarreia e fraqueza muscular há 1 dia. Os exames laboratoriais revelaram: pH 7,20, PaO_2 55 mmHg, $PaCO_2$ 40 mmHg, HCO_3^- 15 mEq/L, BE -9. Na^+ 134 mEq/L, K^+ 2,2 mEq/L, Cl^- 107 mEq/L. Qual é o diagnóstico do distúrbio ácido-base?

- a. Acidose metabólica
- b. Acidose metabólica e acidose respiratória aguda
- c. Acidose respiratória aguda
- d. Acidose respiratória aguda e alcalose metabólica

Resposta correta: b.

7. Qual é a causa mais provável do distúrbio acima?

- a. Perda de bicarbonato pelas fezes.
- b. Perda de bicarbonato pelas fezes e hipoventilação secundária à hipocalcemia.
- c. Acidose láctica por hipóxia.
- d. Hipoventilação secundária à hipocalcemia e perda de Cl^- pelo trato gastrointestinal.

Resposta correta: b.

8. Adolescente de 13 anos, portadora de síndrome de imunodeficiência adquirida, utilizando agentes retrovirais há 5 dias apresenta anorexia, mal estar, náuseas e mialgia.

pH, 7.30 pCO₂=25 mmHg HCO₃=12 mEq/L BE=-10 PaO₂=95 mmHg sat Hb= 96%
Na=142 mEq/L K= 4.2 mEq/L Cl=106 mEq/L Creatinina=0,7 mg/dL Uréia=38 mg/dL
Osmolalidade sérica=298 mOsm/kg/H₂O Glicemia=82 mg/dL lactato=13 mmol/L
albumina:4,0 mg/dl

Diagnóstico ácido-base:

- a- acidose metabólica de anion gap normal; gap osmolar elevado
- b- acidose metabólica de anion gap elevado; gap osmolar normal
- c- acidose metabólica de anion gap elevado; gap osmolar elevado
- d- acidose metabólica de anion gap elevado; gap osmolar normal

9. Qual a causa mais provável do distúrbio acima?

- a- sepse
- b- disfunção mitocondrial
- c- intoxicação exógena (toxicomania)
- d- diarreia (*Cryptosporidium parvum*)

Resposta correta: b

10. Lactente de 45 dias com vômitos, perda de peso e irritabilidade.

pH=7,46 paCO₂ 43 mmHg, HCO₃⁻ 30 mEq/L, BE +7 paO₂ 90 mmHg satHb=94% (ar ambiente) Na⁺ 139 mEq/L, K⁺=1,9 mEq/l Cl⁻ 98 mEq/L Cai=4,6 mg/dl Mg=1,1 mg/dl
Ur=35 mg/dl Cr=1,1 mg/dl. UCl=40 mEq/l UCa/UCr=6; renina:98 ng/ml/h;
aldosterona:196 ng/ml/h.

Diagnóstico ácido-base:

- a- alcalose metabólica salino-sensível e anion gap normal
- b- alcalose metabólica salino-sensível e anion gap elevado
- c- alcalose metabólica salino-resistente e anion gap normal
- d- alcalose metabólica salino-resistente e anion gap elevado

Resposta: c

11. O diagnóstico mais compatível:

- a- Fibrose cística
- b- Estenose hipertrófica de piloro
- c- Síndrome de Bartter
- d- Cloridorréia congênita

Resposta: c

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chan, JCM; Scheinman, JI; Roth, KS. Renal tubular acidosis. *Pediatr Rev*, 22(8):277. 2001.
2. Fall, PJ. A stepwise approach to acid-base disorders. Practical patient evaluation for metabolic acidosis and others conditions. *Postgrad Med*, 107(3):249-50, 2000.
3. Figge J, Jabor A, Kazda A et al. Anion gap and hypoalbuminemia. *Crit Care Med* 1998, 26:1807-10.
4. Gabow, PA. Disorders associated with an altered anion gap. *Kidney Int*, 27:472-483, 1985.
5. Gerstler JG. Acidose e alcalose respiratória. In: Matsumoto T, Carvalho WB, Hirschheimer M. *Terapia intensiva pediátrica* (2ª ed.). São Paulo, Atheneu, 1997.
6. Gluck SL. Electrolyte quintet: Acid-base. *Lancet* 352:474-479, 1998.
7. Haber, R.J. A Practical Approach to Acid-Base Disorders. *West J Med*, 155:146-151, 1991.
8. Halperin ML & Goldstein MB. Fluid, electrolyte, and acid-base physiology. A problem-based approach (3rd ed.). Philadelphia, WB Saunders Company, 1998.
9. Halperin ML. The acid truth and basic facts with a sweet touch, an enlightenment (5th ed.). Montreal, RossMark Medical Publishers, 2004.
10. Kruse, JA. Acid-Base Interpretations. In: *Critical Care - State of the Art*. Donald S. Prough & Richard J. Traystman (ed.), Society of Critical Care Medicine, Anaheim, California, volume 14, 1993, pp. 275-298.
11. Rose, B.D. – Acid-Base Physiology. In: *Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte disorders*. McGraw-Hill, Inc, New York. Burton David Rose (ed.), 1994, pp 274-99.
12. Sagy, M; Barzilay, Z. Boichis, H. The diagnosis and management of acid-base imbalance. *Pediatr Emerg Med*, 4:259-65, 1988.
13. Zatz R & Malnic G. Distúrbios do equilíbrio ácido-base. In: Zatz R (ed). *Fisiopatologia Renal* (vol. 2), p. 209-244. São Paulo, Atheneu, 2000.

DISTÚRBIOS HIDROELETROLÍTICOS

Lucilia Santana Faria

Nilzete Liberato Bresolin

INTRODUÇÃO

A água é o maior componente isolado do organismo. Corresponde a 80% do peso corpóreo total no recém-nato (RN) pré-termo, 75% do no RN de termo e cai progressivamente, entre 6 e 12 meses de vida, para 60 a 65% do peso corpóreo se mantendo praticamente constante após os 12 meses. Para uso clínico em pediatria pode-se considerar que a mesma represente 60% do peso corpóreo total dos quais 20% estão localizados no espaço extra-celular (EEC) e 40% no espaço intracelular (EIC). e destes 40%, 25% localizam-se no intravascular (Tabela1).¹

Tabela 1. Distribuição da Água Corpórea nas Diferentes Faixas Etárias

Idade	Água Total	Extra- Celular	Intra-Celular
RN -PT	80%	45%	35%
RN-T	75%	40%	35%
1-12 meses	65%	30%	35%
1-12 anos	60%	20%	40%
Adulto			
Masculino	55%	25%	30%
Feminino	50%	20%	30%

A água do EIC pode sofrer alterações relacionadas a distúrbios da osmolaridade e na bomba sódio/potássio. Por outro lado, a distribuição dos fluídos no plasma e interstício dependerá da pressão hidrostática, da pressão oncótica e da permeabilidade da membrana endotelial.²

A osmolalidade plasmática, que representa a concentração de partículas de soluto no plasma, permanece quase constante (285-295 mOsm/Kg de água) apesar das flutuações diárias na ingesta de água e solutos. Esta estabilidade resulta de um amplo controle da quantidade de água corpórea através de um sistema preciso de “feedback” de regulação. Para manter esta constância, a quantidade de água corpórea derivada da ingesta e da oxidação de carboidratos, gorduras e proteínas de origem endógena e

exógena deve-se igualar às perdas que ocorrem em nível renal, pulmonar, dérmico e no trato gastrointestinal. Aqui cabe ressaltar que, embora o balanço de água resulte do equilíbrio entre oferta e excreção, a excreção é o mecanismo de regulação mais importante.³

Pode-se estimar as necessidades basais de água e eletrólitos dos indivíduos a partir das seguintes fórmulas: nas crianças com peso inferior a 10 Kg: 100ml/kg/dia; nas crianças com peso entre 10 e 20 Kg: 1000ml + 50ml/kg/dia para cada Kg acima de 10 Kg e nas crianças com peso superior a 20Kg: 1500ml + 20ml/kg/dia para cada Kg acima de 20Kg. Para repor as perdas eletrolíticas normais 3 a 4mEq de sódio/100Kml de fluido de manutenção; 2 a 3mEq de potássio/100ml de fluido de manutenção e 5 gramas de glicose por 100ml visando compensar o catabolismo protéico (Tabela 2).^{4,6}

Tabela 2: Necessidades Basais de Água e Eletrólitos

Idade	Água Total	Extra-Celular	Intra-Celular
RN -PT	80%	45%	35%
RN-T	75%	40%	35%
1-12 meses	65%	30%	35%
1-12 anos	60%	20%	40%
Adulto			
Masculino	55%	25%	30%
Feminino	50%	20%	30%

Em relação à composição eletrolítica dos compartimentos, cada compartimento tem seu soluto maior que é restrito primariamente, age osmoticamente e é responsável por conservar água no seu interior. Ressalta-se que as membranas celulares são impermeáveis à maioria dos solutos e livremente permeáveis à água e isto faz com que as forças osmóticas sejam importantes na distribuição da água entre o EEC e o EIC.

Como a osmolalidade de uma solução, conforme já citado, é determinada pelo número de partículas de soluto por litro de água e os osmóis primários do EEC são os sais de sódio, a uréia e a glicose, a osmolaridade do plasma pode ser calculada pela fórmula: concentração sérica do sódio (em mEq/L) x 2 + concentração sérica de glicose (mg/dl) sobre seu peso molecular (18) e concentração sérica de uréia (mg/dl) sobre seu peso molecular (5,6). Normalmente, a osmolaridade sérica é mantida entre 285 e 295 mOsm/l.^{2,3,5,6}

A hiperosmolaridade é definida como valores de osmolaridade sérica superiores a 300mOsm/l indicando uma maior taxa de solutos, em relação à água corpórea. Um estado hiperosmolar será também um estado de hipertonicidade se os solutos causadores da hiperosmolaridade forem impermeáveis às membranas celulares.⁶

Quando a hipertonicidade se instala agudamente, a osmolaridade entre os compartimentos se iguala primariamente pelo movimento de água do EIC para o EEC, podendo causar desidratação celular. Para se proteger contra esta possível desidratação, as células cerebrais se defendem gerando novos solutos intracelulares que são os chamados osmóis idiogênicos ou osmóis orgânicos. Estes têm como característica o fato de serem solutos encontrados no citoplasma de todas as células do organismo e possuírem propriedades biofísicas e bioquímicas excepcionais permitindo acentuadas variações de suas concentrações, sem efeitos deletérios na estrutura e função celular. Sua identificação e a velocidade com que se formam dependem da causa e do tempo de desenvolvimento da hipertonicidade. Estas moléculas osmoprotetoras têm natureza protéica (polióis e metalaminas) e podem requerer horas ou dias para sua instalação e assim, em situações de hipertonicidade aguda, pode não haver tempo para a sua formação havendo risco de lesão ou morte cerebral por desidratação das células.^{2,6}

Por outro lado, não se sabe quão rapidamente estes osmóis podem ser removidos ou inativados e isto pode influenciar a velocidade de correção dos estados de hipertonicidade. Ao corrigir rapidamente uma situação de hipertonicidade com soluções hipotônicas pode-se causar edema cerebral que também pode ser letal e causar seqüelas neurológicas. Há, portanto, necessidade de correção cuidadosa objetivando reduzir o sódio em 0,5 a 1mEq/L por hora ou 20mEq/L/dia.^{2,6}

DISTÚRBIOS DO METABOLISMO DO SÓDIO

A regulação da natremia depende da hipófise que participa regulando a liberação de ADH; dos rins através dos mecanismos de concentração e diluição urinária; da supra-renal a partir da produção de aldosterona e do fator atrial natriurético que tem ação contrária a aldosterona, é armazenado na parede atrial e liberado em resposta à dilatação do átrio esquerdo, exercendo ação natriurética por aumento da taxa de filtração glomerular (TFG), além de inibição da secreção da aldosterona.^{1,2,3,5}

HIPERNATREMIA

A hipernatremia é definida como nível sérico de sódio superior a 150mEq/l, e quando as concentrações de sódio se elevam acima de 160 as conseqüências clínicas

são muitas vezes graves podendo causar lesão cerebral permanente ou morte. Sua identificação clínica é difícil porque, na maioria das vezes, o volume plasmático se mantém pela saída de água das células e só haverá sinais clínicos evidentes quando a perda do peso corpóreo for superior a 10%. A gravidade dos sintomas esta relacionada com o grau e velocidade do aumento da osmolaridade plasmática.¹

Pacientes com hipernatremia moderada podem ter como único sintoma confusão mental leve (e sede, se o mecanismo da sede estiver intacto). No entanto, nos casos de hipernatremia grave pode ocorrer disfunção do sistema nervoso central (SNC) e além de irritabilidade, depressão do sensório, variando de letargia a coma, atividade convulsiva e hemorragias (subaracnoídea ou intracerebral), principalmente em lactentes pequenos e recém-natos.^{1,6,7}

Como o sódio representa 90-95% do total dos solutos EEC, hipernatremia é causa comum de hipertonicidade, e pode se desenvolver associada a estado de hidratação normal, desidratação ou hiperhidratação, combinada a sódio corpóreo normal, alto ou baixo e a determinação do estado volêmico do paciente é crítica para o seu diagnóstico e tratamento.^{5,6}

Hipernatremia com desidratação

A hipernatremia com desidratação resulta, por exemplo, de doenças entéricas (diarréia e vômitos) que causam perda maior de água que de solutos; ingestão de líquidos com alta concentração de solutos, tais como soro caseiro preparado inadequadamente; perdas renais (diabetes insípido (DI) nefrogênico ou central); febre; hiperventilação; uso de diuréticos osmóticos (p. ex. manitol) e, neste caso (havendo excesso de manitol) pode ser necessário instalação de método dialítico para sua remoção.^{3,5,6}

A terapêutica da desidratação hipernatrêmica deve ser cuidadosa uma vez que, devido ao grande déficit de água, há risco de que a correção rápida possa levar a edema cerebral, convulsões e morte. Inicialmente o mais importante é adequar o volume intravascular lembrando que o déficit de água livre não pode ser acessado facilmente ao exame físico nas crianças com desidratação hipernatrêmica porque a maior perda de água é intracelular.⁵

Se houver colapso circulatório deve-se restabelecer a volemia com infusão de soro fisiológico em bolus de 20ml/kg endovenoso; ou ringer-lactato ou plasma ou albumina a 5%. Este procedimento pode ser repetido com monitorização da pressão venosa central se não houver melhora significativa do quadro até diurese de 1ml/Kg/hora. Esta fase pode ter duração de 4 a 6 horas. Passa-se, então, para a fase de manutenção que é calculada

para 48 horas com soro glico-fisiológico a 1/4 (SG5%3/4 e SF1/4) 100ml/100cal/dia acrescidos de 25mEq/l de potássio. O déficit de líquidos deve ser calculado descontando-se o volume infundido na fase anterior e mantendo-se a reposição das perdas contínuas. Estar atento para que a natremia não caia além de 0,5 a 1mEq/l/h.^{1,4} Em todos os pacientes deve-se monitorizar a glicemia e a calcemia.²

Nas situações de envenenamento por sal, quando o sódio encontra-se em níveis superiores a 200mEq/l, deve-se fazer uma rápida diminuição do sódio para 165-170 mEq/l e para isto utiliza-se furosemide e diálise com glicose a 8% e pobre em sódio.²

Na hipernatremia com desidratação por perda primária de água devido a DI central secundário a trauma crânio-encefálico, infecções, hemorragias e encefalopatia hipóxico-isquêmico a conduta deve incluir reposição de água e ADH exógeno (vasopressina endovenosa 15mU/h ou desmopressina) objetivando débito urinário de 1 a 2 ml/kg/h e osmolaridade sérica entre 280 e 300 mOsm/l.^{2,7}

O DI nefrogênico caracteriza-se por ausência de depleção do EEC, liberação normal de vasopressina endógena e resposta renal anormal a vasopressina e pode ser congênito ou adquirido.³ O DI nefrogênico congênito, desordem recessiva ligada ao sexo causada por defeito no receptor de ADH na membrana da célula tubular, inicia-se na infância com episódios de vômito, febre e desidratação com urina persistentemente hipotônica.³ O adquirido, pode ser secundário a doença renal crônica, distúrbios hidroeletrólíticos (hipocalemia e hipercalcemia), anemia falciforme, uso de drogas (lítio, metoxifluorane, vinblastina, contrastes, diuréticos), jejum proteico, depleção crônica de sal.⁶ A terapêutica no DI nefrogênico é usualmente complexa e pode envolver o uso crônico de diuréticos tiazídicos, indometacina, além de dieta pobre em sódio e outras tentativas para manipular a reabsorção tubular. Para crianças com DI congênito ou adquirido, o diagnóstico precoce e a prevenção de episódios repetidos de desidratação são fundamentais para evitar distúrbios de aprendizado e desenvolvimento.^{3,7}

Há também 2 tipos de hipernatremia neurogênica ambas relacionadas a distúrbios hipotalâmicos que resultam em defeito na sede (hipodipsia) ou insensibilidade dos osmorreceptores ou ambos. Estas condições podem ser diferenciadas de acordo com a resposta a ingesta forçada de água. No primeiro grupo ingesta forçada de água é suficiente para normalizar a natremia e osmolaridade plasmática, no segundo grupo (essencial) esta conduta é insuficiente e pode ser necessário administração de clorpropamida.⁷

Hipernatremia com hipervolemia

A maioria é iatrogênica ou acidental e decorre da ingestão aguda ou infusão de soluções com sódio hipertônico. Em lactentes, mais comumente, resulta da administração de fórmulas lácteas com alto conteúdo de sódio e, nas crianças maiores, da administração de bicarbonato para correção de acidose em paciente já portador de hipernatremia ou após a parada cardiorrespiratória.⁶

O aumento rápido e maciço de sódio atrai água para o intravascular e pode desidratar as células cerebrais que ainda não tiveram tempo de gerar os osmóis idiogênicos e com isto provocar sangramento cerebral, edema pulmonar e hipertensão arterial. A conduta tem como principais objetivos remover excesso de sódio e água. Se a função renal for normal o excesso de sódio e de água pode ser rapidamente excretado na urina, o que pode ser facilitado pelo uso de diuréticos. Se a função renal estiver comprometida pode ser necessário instalação de método dialítico.⁶

Ressalta-se que, além do sódio, outras substâncias (glicose, uréia e manitol) também podem causar hiperosmolaridade. Quando as substâncias são impermeáveis às membranas celulares e se localizam no EEC podem causar também hipertonidade. Em relação à glicose, sabe-se que a hiperglicemia pode ocorrer de modo abrupto em pacientes hospitalizados que estejam sob tratamento com diálise peritoneal ou em situação de hiperalimentação. A maioria destes casos demora dias para se desenvolver e, ainda assim, estes pacientes podem apresentar diurese osmótica com perda de água e eletrólitos. Há também 2 tipos de síndromes hiperglicêmicas sintomáticas que são a cetoacidose diabética e o coma hiperglicêmico não cetótico, que é menos comum em crianças. Neste caso como a deficiência relativa ou absoluta de insulina é a principal causa de hiperosmolaridade, a administração de insulina e a reposição volêmica são as bases da terapêutica. Além disso, cada um dos distúrbios metabólicos comumente presentes (cetoacidose, distúrbios do potássio, e depleção de volume), deve ser abordado.

Em relação ao manitol, soluto impermeável à membrana celular mais freqüentemente utilizado na prática médica, mais comumente a hipertonidade decorre de administração excessiva ou em insuficiência renal e, neste caso, pode ser necessário instalação de diálise para remoção do soluto e do excesso de fluido do EEC.⁵

HIPONATREMIA

A hiponatremia é definida como nível sérico de sódio inferior a 130mEq/l e pode resultar de perda de sódio pela pele, rins e tubo digestivo; retenção de água como na

síndrome de secreção inapropriada de ADH (SSIADH) e estados edematosos; ou movimento de água do EEC para o EIC (devido hiperglicemia em diabetes mellitus ou uso de manitol). Uma vez que o sódio e os ânions que o acompanham são responsáveis por, praticamente, toda a atividade osmolar do plasma, normalmente a hiponatremia se associa a hiposmolaridade.⁶

Ressalta-se ainda que solutos permeáveis como uréia, etilenoglicol, etanol e metanol entram facilmente nas células e não estabelecem um gradiente osmótico que determine movimento de água. Neste caso, ocorre aumento da osmolalidade medida sem determinar aumento da tonicidade (desidratação celular).⁶

Por outro lado, o sódio, o manitol, a glicose (na ausência de insulina) não atravessam facilmente as membranas celulares, provocam saída de água das células, aumentam o líquido no EEC e determinam diminuição do sódio plasmático.⁵

Assim, em relação à classificação, a hiponatremia pode ser dividida em pseudohiponatremia, hiponatremia com osmolaridade sérica elevada, hiponatremia com osmolaridade sérica diminuída.^{2,6}

A **pseudohiponatremia** ocorre com osmolaridade sérica normal nas situações de hiperproteinemia ou hiperlipidemia e, resulta da ocupação de volume significativo do soro por estas substâncias, com diminuição da percentagem de água.^{2,6}

Hiponatremia com osmolaridade sérica aumentada que decorre do acúmulo de solutos osmoticamente ativos no EEC (glicose e manitol) que promovem saída de água do EIC que vai diluir o EEC. O tratamento deve ser da causa de base.⁶

As **hiponatremias verdadeiras que ocorrem com osmolaridade diminuída** podem ter volume arterial efetivo normal, alto ou baixo. Volume diminuído pode resultar de perda de água e sódio pela pele (queimaduras, sudorese), diarreia, vômitos, perdas renais (doenças renais perdadoras de sal ou da supra-renal) ou ocorrer nos estados edematosos que podem ter sódio total aumentado ou normal tais como nas situações de insuficiência cardíaca congestiva (ICC), síndrome nefrótica, desnutrição proteico-calórica e cirrose.^{3,6} Observa-se que com a diminuição do volume sanguíneo circulante, há estímulo dos barorreceptores, secreção de ADH, retenção de água e sal, liberação de aldosterona, renina-angiotensina, diminuição do fluxo plasmático renal e da taxa de filtração glomerular, diminuição do volume urinário com sódio urinário inferior a 20mEq por litro (na ausência de diuréticos) e conseqüentemente hiponatremia.

As **hiponatremias que ocorrem com volume arterial efetivo normal ou aumentado** podem resultar de SSIADH, intoxicação hídrica, insuficiência renal ou glomerulonefrite.⁵

A distinção entre hiponatremia aguda e crônica é arbitrária. A hiponatremia aguda, a princípio, é a que ocorre em período inferior a 48 horas, e a crônica quando persistir além de 48 horas. Muitas vezes não é possível estabelecer o diagnóstico diferencial. Neste caso, deve-se abordar o paciente como portador de hiponatremia crônica, devido as implicações terapêuticas. As manifestações clínicas da hiponatremia resultam da diminuição da osmolaridade sérica que gera um gradiente osmolar em relação à barreira hematoencefálica. Este gradiente resulta em movimento de água do EEC para o EIC com conseqüente edema cerebral. Os sintomas dependerão da etiologia, magnitude e da rapidez da sua instalação da hiponatremia.^{5,6} O sistema nervoso central pode desenvolver mecanismos protetores para esta situação desde que sua instalação seja gradual.

As manifestações neurológicas de intoxicação por água podem ser observadas quando o sódio sérico for inferior a 130mEq/l. Praticamente todos os pacientes apresentam cefaléia, náusea e vômitos e alguns podem apresentar crise convulsiva, insuficiência respiratória e coma.

Nas situações de sódio sérico inferior a 120mEq/l observa-se habitualmente, além de náusea e vômitos, letargia, obnubilação, convulsões e coma. Estes pacientes podem desenvolver lesão cerebral permanente ou evoluir para óbito. Há, no entanto, grande variação individual em relação à tolerância aos baixos níveis de sódio.²

Em relação à patogenia dos sintomas neurológicos observados na hiposmolaridade associada a hiponatremia sugere-se que mecanismos adaptativos sejam desencadeados assim que a hiposmolaridade se estabelece. A primeira linha de defesa é o aumento do fluxo de fluido do espaço intersticial do cérebro para o liquor, processo este que é contrário ao que ocorre nos estados hipertônicos. O segundo mecanismo, a perda de ósmois idiogênicos, se estabelece dentro das primeiras horas. A diminuição do conteúdo cerebral de cloreto e sódio é detectada nos primeiros 30 minutos, e a perda de potássio cerebral é mais retardada. Após 3 horas ocorre a perda total máxima de eletrólitos que responde por toda a adaptação do volume cerebral até este momento. No entanto, a redução do conteúdo cerebral de eletrólitos não é suficiente para se obter o equilíbrio do volume das células cerebrais, e a alteração dos estoques de outros osmóis ativos orgânicos (osmóis idiogênicos) representa papel importante neste processo. Estes osmóis orgânicos são compostos por polióis, metalaminas e aminoácidos e são encontrados em altas concentrações no citoplasma de todas as células do organismo exercendo atividade fundamental na homeostase do volume celular.⁶

Nas situações de hiposmolaridade o processo de perda dos mesmos pode demorar horas ou dias para se completar.⁶

A morbidade associada a hiponatremia parece estar relacionada à concentração intracelular dos osmóis cerebrais que podem ser quantificados em humanos por meio de espectroscopia de ressonância magnética de prótons.⁶

Para a determinação da etiologia da hiponatremia pode-se utilizar a análise da concentração de sódio urinário que nas situações de perda anormal de sódio por doença renal ou de supra-renal apresenta níveis superiores à 20mEq/l; enquanto nas situações de perda extra-renal tais como vômitos, sudorese, diarreia, queimaduras, o rim normal responde conservando água e sódio e o sódio urinário será inferior a 20mEq/l.^{2,5}

Em relação ao manuseio dos pacientes com hiponatremia hipovolêmica assintomática recomenda-se inicialmente priorizar a normalização da volemia com administração de solução isotônica. No entanto, nos pacientes com sódio inferior a 120mEq/l e/ou quando há sintomas neurológicas deve-se corrigir o sódio para 125mEq/l com NaCl a 3% em 4 horas evitando-se elevar o sódio acima de 0,5 a 1mEq/l/h. Prossegue-se então com a correção nas próximas 24 a 48 horas. De acordo com a fórmula mEq de sódio= (125- sódio encontrado) X peso (Kg) X 0.6.^{2,5}

Os riscos de correção rápida podem incluir mais freqüentemente: insuficiência cardíaca congestiva, e hemorragia meníngea por desidratação celular, estiramento e ruptura de vasos cerebrais. A doença desmielinizante do sistema nervoso central (mielinólise cérebro-pontina) também pode ocorrer, embora seja menos freqüente, e caracteriza-se por quadro clínico de tetraplegia flácida ou espástica, amimia, disartria e dificuldade de deglutição, torpor e coma. Esta desmielinização costuma surgir 3 dias após a correção da hiponatremia e pode ou não evoluir com normalização lenta e parcial após 2 semanas. O liquor é, habitualmente, normal e ao eletroencefalograma observa-se lentificação difusa. A ressonância magnética é o exame de imagem de escolha para detectar lesões desmielinizantes cerebrais, mas não é suficientemente sensível para detectar desmielinizações discretas e pode não demonstrar lesões até 1 mês após o início dos sintomas.⁵ Situações de risco para desenvolvimento da mielinólise pontina incluem: elevações da natremia superior a 25 mEq/l dentro das primeiras 24 a 48 horas de correção, patologia de base (evento hipóxico-isquêmico, doença hepática grave), correção de hiponatremias crônicas.^{2,5,6}

No caso de **hiponatremia por insuficiência supra-renal** deve-se corrigir também a hipoglicemia a hipercalcemia além da reposição de corticóide.

Nas situações de **hiponatremias dilucionais** que resultam de insuficiência cardíaca congestiva, cirrose hepática, síndrome nefrótica e desnutrição protéico-calórica que costumam ter sódio corpóreo total elevado e um aumento ainda maior da água

corpórea. A terapêutica deve ser voltada para melhora da doença de base, observando que nesta situação a administração de soluções salinas com objetivo de elevar a natremia pode resultar em expansão do EEC e piora do quadro clínico do paciente.²

Nas situações de **hipervolemia** a terapêutica mais adequada é a restrição de volume e sódio e, eventualmente, o uso criterioso de diuréticos, evitando-se diminuir ainda mais o volume circulante.²

Nos casos de **hiponatremia dilucional** com volume arterial efetivo baixo deve-se buscar o tratamento do déficit circulatório para os pacientes com ICC e uso de albumina na síndrome nefrótica, cirrose e desnutrição protéico-calórica.² Em relação à albumina cabe destacar que para os pacientes com hipoalbuminemia grave e hiponatremia significativa ou sintomática, sua infusão pode ser benéfica melhorando a perfusão renal efetiva e aumentando a excreção de água livre.⁷

Nas situações de **hiponatremias normovolêmicas** que não apresentam contração do EEC ou edema clínico considerar a possibilidade de SSIADH que pode resultar, por exemplo, de infecção do sistema nervoso central e do uso de ventilação mecânica.^{2,5} Esta síndrome se caracteriza por secreção constante de ADH, ocasionando diurese inadequada de urina com osmolaridade elevada (ligeiramente menor em relação à osmolaridade sérica), com função renal normal. Como consequência ocorre retenção de água pelos túbulos renais, diminuição da osmolaridade plasmática e da concentração de sódio sérico (hiponatremia). A urina apresenta elevada concentração de sódio, exceto nos pacientes que estiverem sob restrição de sódio ou com depleção de volume. O manuseio destes pacientes que apresentam manutenção da excreção normal de sódio com menor excreção de água e osmolaridade urinária alta, pode ser conduzido com sucesso com restrição hídrica de 50 a 75% do volume de manutenção basal que possibilita balanço negativo de água e elevação do sódio sérico.⁶ Quando ocorre hiponatremia aguda e grave com convulsões e/ou coma recomenda-se corrigir hiponatremia para 125mEq/l associada a furosemide 1 a 2mg/kg concomitante com restrição hídrica.^{2,7} O furosemide aumentará a oferta de fluido ao túbulo coletor produzindo aumento do débito urinário, e a reposição do volume com solução salina isotônica elevará o sódio sérico.⁷

DISTÚRBIOS DO POTÁSSIO

INTRODUÇÃO

Ao contrário do sódio que se localiza quase que integralmente no EEC, o potássio se restringe primariamente às células em uma concentração de 150mEq/l no EIC e 3,5 a 5,5 mEq/l no EEC e representa papel importante na regulação de uma variedade de funções celulares.^{3,7,8}

Além da quantidade absoluta de potássio (cerca de 50mEq/Kg de peso), a relação entre a sua concentração no EIC e no EEC que é de 30:1 é extremamente importante no potencial de repouso das células nervosas e das células musculares. A hipocalemia aumenta a magnitude do potencial de membrana, hiperpolarizando sua membrana com prolongamento do potencial de ação cardíaco. A **hipercalemia despolariza a membrana celular, lentifica as conduções ventriculares, diminui o potencial de ação**, reduz a magnitude do potencial de repouso deixando a célula mais excitável.^{1,3,8}

Apesar da ação no potencial de repouso das células musculares e nervosas, os efeitos da hipocalemia e da hipercalemia são variáveis. Dois fatores são responsáveis por esta variação: a velocidade com que esta alteração ocorre e a excitabilidade de membrana que depende de outros fatores que incluem nível sérico de cálcio, magnésio, sódio e hidrogênio.⁸

A necessidade diária de potássio é determinada pela perda obrigatória do mesmo que é de 2 a 3mEq/Kg/dia e sua maior absorção ocorre no intestino delgado. Nos indivíduos normais sua concentração é regulada principalmente pela excreção renal (dependente de fatores hormonais). A excreção pelo cólon é pequena (5 a 10mEq/dia) e não ultrapassa 10% do total ingerido⁸ e as perdas por sudorese são de aproximadamente 5mEq/dia.

Nas situações de sobrecarga, embora o rim seja o órgão primário responsável pela manutenção do balanço do potássio, mecanismos adaptativos extra-renais contribuem significativamente para eliminar sobrecarga do mesmo, e estes incluem: secreção de insulina, catecolaminas (especialmente β agonistas), mineralocorticoides e balanço ácido-básico.⁷ Nas primeiras 4 a 6 horas após uma sobrecarga de potássio, apenas metade do potássio é excretado pelos rins. Uma porção do potássio é secretada no trato gastrointestinal e cerca de 40% da carga de potássio translocada para o interior das células, primariamente hepáticas e musculares.

O intercâmbio de potássio entre os meios intra e extracelulares exerce uma ação fundamental na manutenção minuto a minuto da concentração plasmática do mesmo.

Este é um mecanismo de proteção importante submetido ao controle fisiológico da insulina, da atividade adrenérgica e da própria concentração plasmática de potássio.³

O balanço ácido-básico afeta as trocas intracelulares de potássio. Acidose sistêmica resulta em saída de potássio da célula e, alcalose em entrada de potássio. Para cada 0,1 unidade de mudança no pH sangüíneo, a concentração de potássio varia de 0,3 a 1,3mEq/l na direção oposta. Estas amplas alterações são dependentes de vários fatores. Por exemplo, o aumento de potássio que ocorre na acidose respiratória é menor do que o que ocorre na acidose metabólica.³ Quando as concentrações de potássio plasmático estiverem em torno de 1 a 2 mEq/l ocorre uma redução na atividade da bomba $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$ promovendo a transferência do potássio intracelular para o espaço extracelular.

Aldosterona atua tanto no manuseio renal quanto no manuseio extra-renal de potássio. Seus principais sítios de ação extra-renais são o trato gastrointestinal e o transporte muscular de potássio.³

O manuseio do potássio pelo rim é complexo e envolve fatores intrínsecos e extrínsecos. Cerca de 80% do potássio filtrado é reabsorvido no túbulo proximal e sofrerá influência marcada de diuréticos osmóticos, tais como o manitol, que impedem o movimento de água e sal no túbulo proximal. O potássio é secretado na alça descendente de Henle, com reabsorção ocorrendo na porção espessa da alça ascendente de Henle, resultando em uma oferta de potássio na medula secundária tanto ao mecanismo de contracorrente quanto ao potássio reciclado na região da medula renal interna.⁷ Os maiores segmentos secretores de potássio que podem influenciar seu nível sérico são o túbulo distal e o túbulo coletor. O movimento de potássio nesta região é afetado pelo fluxo urinário, concentração plasmática de potássio, concentração tubular de sódio e cloreto, disponibilidade de ânions não reabsorvíveis tais como sulfato ou fosfato, e agentes diuréticos.⁷

HIPERCALEMIA

A hipercalemia é definida como nível sérico de potássio superior a 5,5mEq/l e pode ser classificada em leve (5,0-6,5mEq/l), moderada (6,5-8,0mEq/l) e grave ($\geq 8,0\text{mEq/l}$).^{1,3}

As causas de hipercalemia podem ser divididas em 3 grupos: aumento da oferta endógena e/ou exógena de potássio, diminuição da excreção renal ou movimento de potássio do compartimento EIC para o compartimento EEC.³

A oferta endógena elevada pode resultar de hipercatabolismo, lise celular, coagulação intravascular disseminada (CIVD), trauma, rabdomiólise e hematoma e a

oferta exógena do uso de penicilinas potássicas, sangue estocado e infusão endovenosa.³

A diminuição da excreção renal pode ocorrer devido a insuficiência renal, uso de inibidores de enzima de conversão (iECA), insuficiência adrenal e administração de diuréticos poupadores de potássio. O deslocamento transcelular de potássio pode resultar de situação de acidose, déficit de insulina; administração de beta bloqueadores; succinilcolina e hiperosmolaridade.^{1,7,8,9}

Há também a pseudo-hipercalcemia que deve ser reconhecida e que pode ocorrer em situação de leucocitose, trombocitose, hemólise “in vitro”, e uso prolongado de torniquete durante a coleta de sangue.^{7,8,9}

Os efeitos são, principalmente, **fraqueza muscular, paresias, perda ou diminuição dos reflexos tendinosos profundos, paralisia flácida ascendente além da alteração da condução cardíaca** que representa o maior risco das situações de hipercalemia. As modificações ao nível de consciência são mínimas.^{1,3,8,9} O aumento da concentração sérica de potássio provoca diminuição da aminogênese renal e pode progredir para acidose metabólica hiperclorêmica.

As alterações ECG associam-se, na maioria das vezes, ao nível de potássio e podem auxiliar no diagnóstico e orientar a terapêutica.¹

As primeiras alterações são: onda T mais estreita e apiculada e diminuição do intervalo QT refletindo repolarização mais rápida. As mesmas tornam-se mais proeminentes com níveis de potássio superiores a 6,5mEq/l. Com potássio entre 7 e 8mEq/l alargamento do QRS e diminuição da amplitude, alargamento até desaparecimento da onda P, que resultam de atraso da despolarização. As alterações finais são de alargamento do QRS e fusão QRS+T (onda em sino) seguida de fibrilação ventricular. A toxicidade cardíaca da hipercalemia é aumentada por hipocalcemia, hiponatremia e acidose, e por rápida elevação do potássio sérico. Mesmo na ausência de alterações ECG considerar a possibilidade de ocorrência de arritmias sempre que houver hipercalemia.^{1,3,6,7} Estudos têm demonstrado que em torno de 50% dos pacientes com hipercalemia (> 6,0mEq/l) podem não apresentar alterações eletrocardiográficas típicas e que arritmias ventriculares potencialmente fatais e assistolia podem ocorrer subitamente.¹⁰

O tratamento (tabela 1) tem como objetivo reverter anormalidades de membrana, restaurar o gradiente transcelular, remover o potássio corpóreo e restrição de oferta de potássio de qualquer natureza.^{10,11,12}

Os efeitos da hipercalemia sobre a membrana das células cardíacas podem ser rapidamente revertidos com administração de cálcio. O aumento da concentração extracelular de cálcio reduzirá o potencial limiar e restaurará a excitabilidade de membrana, sem alteração na concentração plasmática de potássio. Administra-se solução de gluconato de cálcio a 10% 0.5 a 1ml/Kg endovenoso lento sob monitorização eletrocardiográfica, podendo ser repetido a cada 5 a 10 minutos.^{2,10,11,12} Pode-se utilizar também soluções hipertônicas ou isotônicas de cloreto de sódio quando a hipercalemia ocorrer em vigência de hiponatremia.¹

Para restaurar o gradiente transcelular deve-se administrar solução polarizante 0.5 a 1g de glicose/Kg e 0.5 a 1 unidade insulina para cada 4 gramas de glicose por via endovenosa em 15 a 30'. Se houver acidose metabólica, concomitante a hipercalemia, fazer correção com infusão endovenosa de bicarbonato de sódio(1 a 2mEq/Kg) . Uma outra opção é a administração de β_2 agonistas endovenoso, na dose de 4mcg/Kg em 5ml de água destilada em 5 minutos, ou 0,1mg/Kg sob nebulização.^{1,9,10,11}

A remoção do potássio corpóreo pode ser obtida através dos diuréticos de alça (quando houver diurese), resina de troca de cátions ou métodos dialíticos. A resina mais utilizada é o poliestirenosulfonato de cálcio (sorcald®), que troca potássio por cálcio, na dose de 0,5 a 1 grama/Kg/dose, via oral ou retal, diluído em soro glicosado a 10% (ou sorbitol) 2 a 4ml/g de resina, a cada 4 a 6 horas. Aproximadamente 1mEq de potássio é excretado por grama de resina utilizada.¹ Lembrar que a mesma pode causar impactação fecal e ter sua eficácia reduzida em recém-natos pré-termo.^{9,11,12}

Os métodos dialíticos estão indicados nos casos de hipercalemia refratária ao tratamento conservador, insuficiência renal grave, hipercatabolismo intenso, qualquer nível de potássio associado à arritmia ou potássio superior a 7mEq/l.¹¹

Tabela 1. Intervenções Terapêuticas na Hipercalemia

<i>Droga</i>	<i>Dose</i>	<i>Tempo de ação</i>	<i>Efeito</i>
Gluconato de cálcio 10%	0,5-1,0ml/Kg EV lento em 5 min, pode ser repetido a cada 5 a 10'	Início imediato Duração: 30 a 60'	Antagonizar os efeitos eletrofisiológicos sobre o miocárdio
Solução de insulina e glicose	Glicose 0,5 a 1,0 g/Kg Insulina 1 U/4g glicose EV em 15 a 30'	Início em 30' e duração de 1 a 2 horas	Transfere K para o intracelular
Bicarbonato de sódio	1,5 a 2mEq/Kg EV em 5 a 10'	Início em 30' e duração de 1 a 2 horas	Idem
Se houver acidose metabólica			
Beta 2 agonista	4mcg/Kg em AD 5ml EV em 20' ou em nebulização nas doses habituais	Início em 30 min, duração 1 a 2 horas	Idem
Furosemide	1mg/Kg/dose	Início em 20'	Remoção de K corpóreo
Se houver diurese			
Resina de troca Sorcal®	0,5 a 1g/Kg VO ou via retal diluído em sorbitol ou SG 5%, a cada 4 a 6 horas	Início em 30-60' Duração 4 a 6 horas	Idem Remove 1mEq de K para cada grama de resina

HIPOCALEMIA

A hipocalemia é definida como nível sérico de potássio inferior a 3,5mEq/l e pode resultar de diminuição de oferta ou ingesta; aumento de perdas renais (tubulopatias, hiperaldosteronismo, diuréticos, diurese osmótica) ou extra-renais (diarréia, vômitos, sonda nasogástrica aberta, queimaduras); movimento do EIC para o EEC (alcalose, administração de insulina, estados anabólicos e uso de beta agonistas).³

Neste contexto, recentemente, Cortesi e cols¹³ publicaram estudo sobre como prevenir as arritmias cardíacas em pacientes com hipocalemia secundária a tubulopatia e concluíram que as arritmias freqüentemente são desencadeadas por drogas que aumentam o intervalo QT tais como: anti-histamínicos, macrolídeos, β_2 agonistas, cisaprida, antifúngicos e psicotrópicos além de diarréia, vômitos e exercícios físicos extenuantes.

As manifestações clínicas decorrentes da hipocalemia ocorrem principalmente em nível cardíaco e muscular e incluem: fraqueza muscular, tetania, flacidez, milágia,

paralisia, parestesia, íleo paralítico, náuseas e vômitos além de hipotensão postural por comprometimento da resposta pressora a angiotensina II e às catecolaminas. Pode haver também sonolência, irritabilidade e confusão mental. Em nível renal a alteração da capacidade de concentração urinária pode agravar o coma hepático e o DI nefrogênico. O aumento da reabsorção proximal de bicarbonato e o aumento da secreção distal de amônia podem levar a alcalose metabólica.^{1,3,8,9}

Ao eletrocardiograma observa-se, na maioria das vezes, retardo na repolarização ventricular com achatamento da onda T, depressão do segmento ST, aumento da amplitude da onda U e inversão da onda T. Nos casos mais graves aumento de amplitude da onda P, prolongamento do intervalo PR, e alargamento de QRS. O risco de toxicidade cardíaca é maior nos pacientes digitalizados.^{8,9}

Para a correção da hipocalemia deve-se considerar que devido às células possuírem um tempo limitado para restaurar o conteúdo de potássio, a administração rápida pode desencadear arritmias graves.¹

A via enteral pode ser uma opção nos casos de hipocalemia leve (entre 3,0 e 3,5mEq/l) e sem alteração eletrocardiográfica, quando o trânsito gastrointestinal for normal.⁸

Nas situações com potássio sérico inferior a 2.5mEq/l ou na presença de fraqueza muscular com insuficiência respiratória ou arritmia cardíaca; ou se houver problemas gastro-intestinais que dificultem a absorção de potássio deve-se optar pela via parenteral (KCl 19,1% - 1ml=2,5mEq) a uma velocidade de reposição de 0,3 a 0,5mEq/Kg/hora em concentração menor que 80mEq/l.⁸ Nos casos em que haja acidose concomitante deve-se primeiro repor potássio porque a correção de acidose pode agravar a hipocalemia.

DISTÚRBIOS DO BALANÇO DE CÁLCIO

INTRODUÇÃO

O cálcio é o componente mais abundante do esqueleto e é um importante cofator para a transmissão neural, atividade enzimática, coagulação sanguínea e outras funções celulares. Está presente no plasma na forma livre ou ionizada (45%), fisiologicamente ativo, apto a participar dos eventos transmembrana, tais como: miocontração e neuroexcitação, ligado ao fosfato, citrato, lactato, bicarbonato (15%) e ligado à proteína (40%), principalmente albumina.

A concentração de cálcio no EEC é abundante e a concentração EIC baixa exceto em compartimentos especializados tais como a mitocôndria e retículo endoplasmático,

sarcoplasmático e nuclear. Gradientes na concentração de cálcio são mantidos através de canais que regulam seu fluxo. Alterações na concentração de cálcio afetam uma quantidade significativa de funções celulares que podem resultar em morte celular, apoptose, duração e contração das células cardíacas, contração da musculatura lisa vascular, das vias aéreas e do útero. A concentração de cálcio também pode afetar agregação e função plaquetária.¹⁴

A regulação e a homeostase do cálcio resulta de um sistema complexo que envolve absorção intestinal, excreção renal, e regulação hormonal destes processos. Há 2 importantes variáveis que operam para manter a homeostase do cálcio: o cálcio corpóreo total, principalmente determinado pela quantidade de cálcio absorvida no trato intestinal e a quantidade de cálcio excretada pelos rins, e a distribuição de cálcio entre o osso e o EEC, principalmente determinado por um balanço de regulação hormonal. O paratormônio (PTH) e a 1,25- dihidroxivitamina D₃, agem aumentando o cálcio plasmático. A liberação do PTH é estimulada por hipocalcemia ou hiperfosfatemia sérica. O PTH aumenta o cálcio plasmático estimulando a liberação de cálcio dos ossos e estimulando a produção de 1,25- dihidroxivitamina D₃, que atua aumentando a absorção intestinal de cálcio. O PTH também aumenta a reabsorção renal de cálcio.³

A calcitonina, produzida na glândula tireóide, é liberada em resposta à hipercalcemia. Seu maior efeito na diminuição do cálcio sérico é inibir a reabsorção óssea e aumentar a excreção urinária de cálcio.³

HIPERCALCEMIA

Os distúrbios hipercalcêmicos (cálcio sérico total > 10,5 mg/dl ou cálcio iônico > 5mg/dl)) são relativamente raros na criança. A crise hipercalcêmica aguda é uma emergência e ocorre quando o cálcio sérico for superior a 15mg/dl. As causas mais comuns no período neonatal são necrose gordurosa subcutânea e hiperparatireoidismo materno. Após este período as principais causas incluem: o hiperparatireoidismo primário (adenoma, hiperplasia ou carcinoma funcionante), hipercalcemia idiopática, hipercalcemias neoplásicas, hipercalcemia por imobilização (comum em UTI pediátrica), intoxicação por vitamina D, uso de tiazídicos, administração de cálcio e uso de resina trocadora de cálcio, tireotoxicose, síndrome milk-alcali.³

Dentre as manifestações clínicas, a poliúria, polidipsia e a noctúria são manifestações precoces, além de sintomas tais como fraqueza, fadiga, dor abdominal, anorexia, náuseas e vômitos, prurido, constipação, distúrbios psiquiátricos, letargia.³ No caso de hipercalcemia grave ocorre inibição da despolarização neuromuscular e

miocárdica com aumento na contratilidade e irritabilidade miocárdica. A associação com hipocalcemia, uso de digitálicos ou ambos pode aumentar a automaticidade cardíaca e predispor a fibrilação ventricular. Na crise hipercalcêmica pode ocorrer desidratação, insuficiência renal, deposição de cálcio no parênquima renal, letargia, estupor e coma. Além de raquitismo, dor óssea, artralgia, úlcera gástrica, pancreatite e nefrocalcinose. Em casos agudos: bradicardia e arritmia.

A abordagem terapêutica deve incluir uma avaliação da doença de base e suas possibilidades terapêuticas. Deve-se considerar também a necessidade de uma intervenção de urgência para a redução dos níveis séricos de cálcio. As medidas terapêuticas a serem utilizadas incluem: medidas gerais de suporte (hidratação, correção de hipocalcemia se presente, e mobilização se a causa for imobilização); diminuição da viabilidade do cálcio no trato gastrointestinal (diminuição da oferta de cálcio e vitamina D, uso de corticóides que diminuem a absorção de cálcio por inibir os efeitos da vitamina D, diminuir a absorção intestinal de cálcio e aumentar sua excreção renal); aumento da excreção renal (infusão de solução salina, furosemide, EDTA), calcitonina e diálise (independente da função renal, pois se estabelece um gradiente de cálcio através do peritônio, levando a uma diminuição do cálcio sérico). Devido a hipercalcemia potencializar os riscos dos distúrbios de condução e ritmo associados aos digitálicos, as doses dos mesmos devem ser reduzidas.

Em relação aos corticosteróides cabe observar que embora possam prover excelente método para reduzir os níveis de cálcio, não devem ser utilizados até que se exclua neoplasia porque seu uso prematuro pode mascarar o diagnóstico de leucemia na infância.¹⁴ A dose recomendada de prednisolona é de 2mg/Kg/dia a cada 8 ou 12 horas. A indometacina na dose de 1mg/Kg/dia tem sido usada em adultos e pode ser útil em crianças quando a reabsorção óssea resulta de tumores secretores de prostaglandina.

Quanto ao furosemide, utilizado visando aumento da diurese, deve-se estar atento para o fato de poder ocorrer agravo da hipercalcemia caso não se faça a correção da poliúria com solução de NaCl a 0.9%.¹⁴

A calcitonina pode atuar rapidamente na diminuição da calcemia e é mais efetiva se usada associada ao corticóide. Inicia-se com dose de 4 unidades/Kg a cada 12 horas via intramuscular podendo-se chegar a 8 unidades/Kg a cada 6 horas.

Os difosfonatos são análogos dos pirofosfatos e têm alta afinidade por hidroxiapatita nos ossos, e podem ser utilizados principalmente nos casos induzidos por tumores. As opções incluem os pamidronato (90mg endovenoso) ou ácido zeledrônico (4mg endovenoso inicialmente e 8mg posteriormente).¹⁴

Se houver hiperfosfatemia concomitante deve-se utilizar quelantes de fósforo, que não contenham cálcio, por via enteral (hidróxido de alumínio). O produto cálcio:fósforo deve ser amntido abaixo de 60 devido o risco de calcificações metastáticas.

HIPOCALCEMIA

Quanto ao diagnóstico, existe uma variação da normalidade nas diferentes faixas etárias, porém, em geral consideramos hipocalcemia cálcio sérico total inferior a 8.0 mg/dl e cálcio iônico inferior a 3,5mg/dl. A hipocalcemia precoce (ocorre nos 3 primeiros dias de vida) é mais freqüente em RN provenientes de gestações complicadas ou que apresentem diabetes melito materno, uso materno de anticonvulsivante, hiperbilirrubinemia, prematuridade, desconforto respiratório ou asfixia, déficit de magnésio. A tardia (ocorre a partir do sétimo dia de vida) pode resultar de hipoparatiroidismo neonatal (transitório ou secundário), hipoparatiroidismo congênito primário, má-absorção intestinal, doença renal crônica, efeito colateral de corticóide, diuréticos ou beta-adrenérgicos, deficiência de vitamina D, sepse, pancreatite, pós-exsangüíneo transfusão, pós-trnsfusão maciça, pós correçãod e acidose. Em crianças maiores pode estar associada à hiperfosfatemia e, neste caso, as principais causas incluem: hipoparatiroidismo congênito ou adquirido, resistência ao PTH congênita ou adquirida, insuficiência renal aguda ou crônica, acidose tubular renal, hipomagnesemia, síndrome de má absorção, iatrogenia secundária ao uso de citrato, furosemide ou bicarbonato para correção rápida de acidose, e pancreatite.³

A hipocalcemia neonatal é caracterizada por irritabilidade, tremores, laringoespasma e convulsões. Lactentes podem se apresentar letárgicos, com má aceitação alimentar, vômitos, um quadro semelhante a sepse, convulsões e tetania. As crianças maiores e os adultos podem apresentar também tetania. Outros sintomas incluem: hipotensão, bradicardia, assistolia, insuficiência cardíaca congestiva e falência renal, hiperreflexia, parestesia e fraqueza, ansiedade, depressão, demência, confusão e irritabilidade.

Pacientes com hipocalcemia clinicamente estáveis podem ser tratados com cálcio oral. Embora haja controvérsias quanto à melhor biodisponibilidade entre o carbonato de cálcio e o citrato de cálcio, um estudo randomizado recente não demonstrou haver diferença estatisticamente significativa entre ambos.¹⁴ O carbonato de cálcio é menos caro e a melhor opção para tratamento de pacientes urêmicos. Por outro lado, nos pacientes com acloridria que não podem absorver eficientemente o carbonato de cálcio deve-se optar por citrato de cálcio.¹⁴

Nas situações emergenciais (hipocalcemia sintomática) deve-se administrar gluconato de cálcio 10%, 2ml/Kg endovenoso lentamente, com monitorização da frequência cardíaca e se a mesma cair para valores inferiores a 80bpm a administração deve ser suspensa. Um ml de gluconato de cálcio a 10% provê 9mg de cálcio.¹⁴ A manutenção deve ser prescrita com 4 a 6ml/Kg/dia de gluconato de cálcio 10%. Pode-se reduzir 50% da dose inicial a cada 24 horas, após a normalização dos níveis séricos. Nos casos de hipocalcemia refratária considerar a possibilidade de hipomagnesemia.¹ Corrigir distúrbios associados tais como hipocalemia e hiperfosfatemia.

Ao eletrocardiograma pode-se observar um prolongamento do intervalo QT e prolongamento do intervalo ST. Deve-se observar, no entanto, que o intervalo QT pode estar normal em pacientes com queda do cálcio ionizável.¹

DISTÚRBIOS DO MAGNÉSIO

INTRODUÇÃO

O magnésio é o quarto cátion mais abundante no corpo humano (atrás do sódio, potássio e cálcio) e o segundo cátion intracelular mais prevalente. O conteúdo corpóreo normal de magnésio é de 22,66 gramas ou 1000mmol, dos quais 50-60% localizam-se no tecido ósseo.¹⁵ O magnésio extracelular representa 1% do magnésio corpóreo e sua concentração sérica varia de 1,5 a 1,9mEq/l (1,7 a 2,0mg/dl). O mesmo é necessário para um grande número de diferentes reações enzimáticas envolvendo transfosforilação, metabolismo de carboidratos, síntese protéica, e ativação de adenosina trifosfato.^{3,15} Além disso, a concentração sérica de magnésio é um importante determinante da excitação de membrana. .

HIPOMAGNESEMIA

A hipomagnesemia ocorre quando a concentração de magnésio sérico é inferior a 1,5 mEq/l. A depleção, tanto de magnésio quanto de cálcio, leva a um aumento da excitabilidade neuronal e da transmissão neuromuscular.³

Suas principais causas são: diminuição da ingesta (desnutrição protéico-calórica, suporte nutricional inadequado), crescimento intra-uterino restrito, perdas gastrointestinais (síndrome de má-absorção, sucção gástrica prolongada, diarreia crônica), ressecção maciça do intestino delgado, perdas renais por diuréticos ou tubulopatias, insuficiência renal crônica, ex-sangüíneotransfusão com sangue citratado, queimadura extensa, asfixia perinatal, ação de agentes nefrotóxicos, hiperaldosteronismo primário e diurese osmótica (diabetes, ureia ou manitol).^{3,15}

Os sintomas de hipomagnesemia são principalmente relacionados com aumento da irritabilidade neuromuscular e incluem tetania, convulsões e tremores. Alterações de personalidade, choro estridente, náusea, anorexia, e distúrbios do ritmo cardíaco, especialmente quando associada ao uso de digitálicos, também podem ocorrer.^{3,15}

Ao eletrocardiograma pode-se observar prolongamento do intervalo PR e QT, alargamento do QRS, depressão do segmento ST e onda T achatada ou invertida.¹⁵

A terapêutica consiste, além de tratar a causa de base sempre que possível, em fazer a reposição com sais de magnésio. A dose recomendada é de 0,2 mEq/kg IM ou EV a cada 6 horas. Nos pacientes assintomáticos pode-se utilizar a via enteral. Apresentações: Hidróxido de magnésio (Maalox[®]) 5ml da suspensão = 7 mEq. Quando utilizada a via endovenosa deve ser diluído e administrado em várias horas para prevenir hipotensão e o efeito *curare-like* na função neuromuscular que ocorre mesmo em doses farmacológicas.

HIPERMAGNESEMIA

A hipermagnesemia é definida como magnésio sérico superior a 2,0 mEq/l, é rara e pode resultar de insuficiência renal aguda (IRA), insuficiência supra-renal, hiperparatireoidismo, hipotireoidismo ou secundária a administração endovenosa de magnésio ou uso de catárticos ou anti-ácidos contendo magnésio ou, ainda, filhos de mãe com eclâmpsia.¹⁵

Clinicamente pode cursar com hiporreflexia, hipotonia muscular, depressão respiratória, hipotensão arterial, sonolência, depressão do sensorio, alterações eletrocardiográficas (aumento do intervalo PR, alargamento do QRS, aumento da amplitude da onda T, bloqueio AV), que podem evoluir para parada cardio-respiratória.¹⁵

O tratamento inclui suprimir a ofertas de magnésio e, nos casos sintomáticos, tratar a instabilidade hemodinâmica e respiratória, administrar de gluconato de cálcio a 10% na dose de 1 a 2ml/Kg (antagoniza efeitos depressores centrais e periféricos do magnésio) e furosemide. Se persistirem os sintomas (o que mais comumente ocorre quando magnésio > 4 mEq/L), ou se houver IRA ou “overdose” maciça deve-se iniciar diálise peritoneal, com suplementação de gluconato de cálcio a 10% na dose de 1,5ml/Kg a cada 4 horas, sob monitorização eletrocardiográfica contínua. Nos casos de estabilidade hemodinâmica e respiratória interromper a oferta de magnésio e, se os reflexos estiverem normais, manter hidratação e observação rigorosa. Se houver hiporreflexia iniciar diurético e avaliar a necessidade de diálise.

DISTÚRBIOS DO FÓSFORO

O fósforo é um constituinte crítico para o organismo. Sua presença é essencial no músculo, no sistema nervoso, na função das hemácias, no metabolismo de carboidratos, proteínas e gorduras, e em todo aparato orgânico gerador e de estoque de energia.

A dieta usualmente provê 800-1400mg de fósforo por dia, sendo que 60-80% será absorvido no intestino, principalmente por transporte passivo, mas há também transporte ativo estimulado pela 1,25-dihidroxitamina D₃ e PTH. Sua absorção é reduzida por ação da calcitonina, por quelantes tais como hidróxido de alumínio e carbonato.¹⁵

A concentração sérica normal do fósforo usualmente varia de 0.89 a 1,44mmol/l (2,8-4,5mg/dl).¹⁵

O fósforo é filtrado livremente no glomérulo e mais de 80% da carga filtrada é reabsorvida no túbulo proximal (por cotransporte passivo acoplado ao sódio) e pequena quantidade no túbulo distal. O cotransporte é regulado principalmente pela ingesta de fósforo e ação do PTH que induz fosfatúria inibindo o cotransporte do fósforo acoplado ao sódio.^{3,15}

HIPOFOSFATEMIA

A hipofosfatemia é definida como fósforo sérico inferior a 4,5mg% e hipofosfatemia grave, com níveis séricos inferiores a 1,0 md/dl.

A hipofosfatemia pode resultar de redistribuição interna, aumento da excreção urinária, diminuição da absorção intestinal ou combinação das três anormalidades. Os distúrbios da redistribuição interna são os mais freqüentes e associam-se a alcalose respiratória aguda (comum em situação de dor, ansiedade e sepse), aumento da insulina durante administração de glicose, recuperação da cetoacidose diabética, e recuperação nutricional de desnutridos. O aumento da excreção urinária é comum em hiperparatireoidismo primário por diminuição da reabsorção tubular renal, deficiência de vitamina D, diurese osmótica e do estado anabólico-diurético que se segue às queimaduras graves. A diminuição da absorção intestinal pode ocorrer em restrição de grave e prolongada de fósforo, uso crônico de quelantes de fósforo, diarreia crônica e esteatorréia e deficiência de vitamina D.^{3,15}

As conseqüências de hipofosfatemia grave incluem: fraqueza muscular (dificuldade no desmame do ventilador ou insuficiência respiratória aguda), mialgia, rabdomiólise, osteomalácia, osteoporose, alteração miocárdica, disfunção dos eritrócitos e/ou hemólise, diminuição de fagocitose, disfunção plaquetária e hemorragia, lesão hepatocelular, e

alterações neurológicas que incluem estado mental alterado, convulsões, tremores e coma.^{1,15}

Quanto à reposição de fosfato, pode-se utilizar o fosfato monoácido de potássio a 25%. A dose inicial profilática deve ser de 0,5 a 1,0 mmol/kg/dia EV ou VO. Para tratamento terapêutico deve-se usar inicialmente o dobro da dose por via parenteral. O nível sérico deve ser o monitorado e as doses subseqüentes ajustadas de acordo com o quadro clínico e os níveis obtidos. Obs. Cada ml da solução de fosfato monoácido da B. Braun[®] contem 2 mEq de K e 1,1mmol de fosfato. Não utilizar esta solução com outras soluções que contenham cátions divalentes tais como cálcio e magnésio devido ao risco de precipitação.¹

HIPERFOSFATEMIA

A hiperfosfatemia é definida como nível sérico de fósforo superior a 7,0mg/dl.

As principais causas de hiperfosfatemia incluem: a insuficiência renal aguda ou crônica, hipoparatiroidismo, o uso de enemas ou laxantes contendo fosfato, administração de fosfato via oral ou endovenosa em soluções de nutrição enteral e parenteral respectivamente, rabdomiólise, hipertermia maligna, síndrome de lise tumoral, cetoacidose diabética e acidose láctica (estes últimos geralmente sem manifestações clínicas e com rápida melhora com tratamento da doença de base).¹⁵

A hiperfosfatemia pode causar hipocalcemia como resultado de maior deposição óssea e da hidroxilação renal da vitamina D. É da hipocalcemia e das calcificações sistêmicas (hipóxia secundária à calcificação pulmonar e IRA por nefrocalcinose) que resultam as manifestações clínicas observadas nos pacientes com hiperfosfatemia.

O tratamento objetiva controlar a doença de base, infundir solução salina para aumentar a excreção renal, administrar acetazolamida na dose de 5mg/Kg/dia (2-3 doses ao dia visando alcalinização da urina), administrar antiácidos contendo cátions divalentes (cálcio ou alumínio). A dose inicial em lactentes é de 5ml 4x/dia e em crianças maiores 10ml 4x/dia. Esta dose, que é empírica, deve ser ajustada com a evolução do tratamento, com monitorização dos níveis séricos. Nos casos mais graves deve-se indicar diálise. E na presença de insuficiência renal aguda não utilizar sais de alumínio devido ao risco de intoxicação neurológica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Belli LA. Distúrbios eletrolíticos no paciente grave. In: Carvalho WC, Souza N, Souza RL. (eds). *Emergência e Terapia Intensiva Pediátrica* 2nd ed São Paulo: Atheneu 2004: 432-448.
2. Gutierrez MT. Distúrbios do sódio. In: Perroni HC, Gutierrez MT (eds). *Pediatria Diagnóstico e Terapêutico* São Paulo: Rode Editorial 1998: 90-97.
3. Adelman RA, Solhaug MJ. Pathophysiology of body fluids and fluid therapy. In: Berhman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds) *Nelson Textbook of Pediatrics* 16th ed Philadelphia: W B Saunders Company 2000: 109-202.
4. Paschall JA, Melvin T. Fluid and electrolyte therapy. In: Holbrook PR (ed). *Textbook of Pediatric Critical Care* Philadelphia: WB Saunders 1993: 653-702.
5. Moritz ML, Ayus JC. Disorders of water metabolism in children: hyponatremia and hypernatremia. *Pediatr in Review* 2002; 23: 371-379.
6. Santos BFC, Andrei AM, Junior MR. Distúrbios na concentração plasmática de sódio. In: Knobel, E (ed). *Conduas no Paciente Grave* São Paulo: Atheneu 1998: 447-458.
7. Siegel NJ. Electrolyte disorders. In: Rudolph CD, Rudolph AM (eds) *Rudolph's Pediatrics* 21st ed New York: McGraw-Hill 2003: 1643-1658.
8. Halperin ML, Goldstein MB. Fluid, electrolyte, and acid-base physiology: a problem-based approach. In: Halperin ML, Goldstein MB (eds) *Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Physiology: a problem-based approach* Philadelphia: WB Saunders Company 1999: 229-352.
9. Sartori MEA. Distúrbios do potássio. In: Perroni HC, Gutierrez MT (eds) *Pediatria Diagnóstico e Terapêutica* São Paulo: Rode Editorial 1998: 98-100.
10. Greenberg A. Hyperkalemia: treatment options. *Semin Nephrol* 1998; 18:46-57
11. Bresolin NL, Freddi NA. Insuficiência renal aguda no período neonatal. In: Cruz J, Cruz HMM, Barros RT, (eds) *Atualidades em Nefrologia 7* São Paulo: Sarvier 2002: 386-396.
12. Andrade OVB. IRA em pediatria. In: Schor N, Boim MA, Santos OFP (eds) *Insuficiência Renal Aguda Fisiopatologia Clínica Tratamento* São Paulo: Sarvier 1997: 245-270.
13. Cortesi C, Foglia PEG, Bettinelli A, Bianchetti MG. Prevention of cardiac arrhythmias in pediatric patients with normotensive-hypokalemic tubulopathy. *Ped Nephrol* 2003; 18:729-730.
14. Ariyan CE, Sosa JA. Assessment and management of patients with abnormal calcium. *Crit Care Med (Suppl)* 2004; 32: 146-152.
15. Weisinger JR, Bellorin-Font E. Magnesium and phosphorus. *Lancet* 1998; 391-396.

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

Joseph A. Carcillo, MD; Alan I. Fields, MD; Task Force Committee Members

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

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

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

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

Results: Only four randomized controlled trials in children with septic shock could be identified. None of these randomized trials led to a change in practice. Clinical practice has been based, for

the most part, on physiologic experiments, case series, and cohort studies. Despite relatively low American College of Critical Care Medicine–graded evidence in the pediatric literature, outcomes in children have improved from 97% mortality in the 1960s to 60% in the 1980s and 9% mortality in 1999. U.S. hospital survival was three-fold better in children compared with adults (9% vs. 27% mortality) in 1999. Shock pathophysiology and response to therapies is age specific. For example, cardiac failure is a predominant cause of death in neonates and children, but vascular failure is a predominant cause of death in adults. Inotropes, vasodilators (children), inhaled nitric oxide (neonates), and extracorporeal membrane oxygenation can be more important contributors to survival in the pediatric populations, whereas vasopressors can be more important contributors to adult survival.

Conclusion: American College of Critical Care Medicine adult guidelines for hemodynamic support of septic shock have little application to the management of pediatric or neonatal septic shock. Studies are required to determine whether American College of Critical Care Medicine guidelines for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock will be implemented and associated with improved outcome. (Crit Care Med 2002; 30:1365–1378)

Outcomes in neonatal and pediatric sepsis have improved with the advent of neonatal and pediatric intensive care (reduction in mortality from 97% to 9%) (1–3) and are markedly better than in adults (9% compared with 28% mortality) (3). The clinical practice parameters presented in this document are an attempt to provide a consensus statement on state-of-the-art hemodynamic support for neonates, infants, and children with septic shock. This document is designed to be an addendum to the previously published practice

parameters for hemodynamic support of adult sepsis (4). The reader who is in search of more detailed discussion of general principles in sepsis and cardiovascular support, or a more extensive reference list that concentrates on adult animal and human literature, is directed to this comprehensive document (4).

More than 30 clinical investigators and clinicians who were affiliated with the Society of Critical Care Medicine and who had special interest in hemodynamic support of pediatric patients with sepsis, were contacted and volunteered to be

members of the task force. Three invitees declined to participate. Subcommittees were formed to review and grade the literature by using the evidence-based scoring system of the American College of Critical Care Medicine. The literature was accrued by using MEDLINE and indexing the following age-limited keywords: sepsis, septicemia, septic shock, endotoxemia, persistent pulmonary hypertension, nitric oxide, and extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). The clinical parameters and guidelines were drafted by using a modification of the Delphi method. Briefly, the initial step included review of the literature and grading of the evidence by topic-based subcommittees during a 1-yr period. Of interest, the committee found only four randomized controlled trials in children that examined the effect of a hemodynamic support therapy on outcome from septic shock (5–8). Because of the pau-

*See also p. 1400.

From the American College of Critical Care Medicine.

The American College of Critical Care Medicine, which honors individuals for their achievements and contributions to multidisciplinary critical care medicine, is the consultative body of the Society of Critical Care Medicine that possesses recognized expertise in the practice of critical care. The College has developed administrative

guidelines and clinical practice parameters for the critical care practitioner. New guidelines and practice parameters are continually developed, and current ones are systematically reviewed and revised.

Address requests for reprints to: Joseph A. Carcillo, MD, Children's Hospital of Pittsburgh, Division of Critical Care Medicine, 3705 Fifth Avenue, Sixth Floor, Pittsburgh, PA 15213. E-mail: carcilloja@anes.upmc.edu

Copyright © 2002 by Lippincott Williams & Wilkins

city of outcome-directed, randomized controlled trials, the recommendations for hemodynamic support of term newborns and children in this document are primarily expert opinion rather than irrefutable evidence.

Subcommittees were formed to evaluate each subtopic. The report from each subcommittee was compiled into a comprehensive document by the task-force chairperson. All members commented on the unified draft, and modifications were made until <10% of the task force disagreed with any specific or general recommendation. This process occurred during a 6-month period. Reviewers from the American College of Critical Care Medicine then requested further modifications that were performed. The document was designed to meet the maximum criteria possible as recommended by the American Medical Association. Grading of the literature and levels of recommendations were based on published American College of Critical Care Medicine criteria (Table 1).

The task force did not follow the adult guideline format (4) because children have age-specific considerations in hemodynamic support of septic shock. The task force drafted this document to provide practitioners with an expert opinion and an evidence-based, age-specific, stepwise approach to hemodynamic support of septic shock in term neonates and children.

DEVELOPMENTAL DIFFERENCES IN THE HEMODYNAMIC RESPONSE TO SEPSIS IN NEWBORNS, CHILDREN, AND ADULTS

The predominant cause of mortality in adult septic shock is vasomotor paralysis (9). Adults have myocardial dysfunction manifested as a decreased ejection fraction; however, cardiac output is usually

maintained or increased by two mechanisms, tachycardia and ventricular dilation. Adults who do not develop this adaptive process to maintain cardiac output have a poor prognosis (10). Pediatric septic shock is associated with severe hypovolemia, and children frequently respond well to aggressive volume resuscitation; however, the hemodynamic response of children who are fluid resuscitated seems diverse compared with adults. Contrary to the adult experience, low cardiac output, not low systemic vascular resistance, is associated with mortality in pediatric septic shock (11–20). Attainment of the therapeutic goal of a cardiac index (CI) of 3.3–6.0 L/min/m², may result in improved survival (20). Also contrary to adults, oxygen delivery, not oxygen extraction, is the major determinant of oxygen consumption in children (13). Attainment of the therapeutic oxygen consumption goal of >200 mL/min/m² may also be associated with improved outcome (12).

It was not until 1998 that investigators reported outcome when aggressive volume resuscitation (60 mL/kg fluid in the first hour) and goal-directed therapies (12) (CI goal of 3.3–6.0 L/min/m² and normal pulmonary capillary occlusion pressure) were applied to children with septic shock (20). Ceneviva et al. (20) described 50 children with fluid-refractory (≥ 60 mL/kg in the first hour), dopamine-resistant shock. The majority (58%) showed a low cardiac output and high systemic vascular resistance state, and only 22% had low cardiac output and low vascular resistance. Hemodynamic states frequently progressed and changed during the first 48 hrs. Persistent shock occurred in 33% of the patients. There was a significant decrease in cardiac function over time, requiring addition of inotropes and vasodilators. Although de-

creasing cardiac function accounted for the majority of patients with persistent shock, some showed a complete change from a low output state to a high output and low systemic vascular resistance state (21–24). Inotropes, vasopressors, and vasodilators were directed to maintain normal CI and systemic vascular resistance in the patients. Mortality from sepsis in this study (18%) was markedly reduced compared with mortality in the 1985 study (58%) (12, 20), in which aggressive fluid resuscitation was not used.

Neonatal septic shock can be complicated by the physiologic transition from fetal to neonatal circulation. *In utero*, 85% of fetal circulation bypasses the lungs through the patent ductus arteriosus and foramen ovale. This flow pattern is maintained by suprasystemic pulmonary artery pressures prenatally. At birth, inhalation of oxygen triggers a cascade of biochemical events that ultimately result in reduction in pulmonary artery pressure and transition from fetal to neonatal circulation with blood flow now being directed through the pulmonary circulation. Closure of the patent ductus arteriosus and foramen ovale complete this transition. Pulmonary artery pressures can remain elevated and the ductus arteriosus can remain open for the first 6 wks of life, whereas the foramen ovale may remain probe patent for years. Sepsis-induced acidosis and hypoxia can increase pulmonary artery pressure and maintain patency of the ductus arteriosus, resulting in persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN) and persistent fetal circulation. Neonatal septic shock with PPHN is associated with increased right ventricle work. Despite *in utero* conditioning, the thickened right ventricle may fail in the presence of systemic pulmonary artery pressures. De-compensated right ventricular failure can be clinically manifested by tricuspid regurgitation and hepatomegaly. Newborn animal models of group B streptococcal and endotoxin shock have also documented reduced cardiac output and increased pulmonary, mesenteric, and systemic vascular resistance (25–29). Therapies directed at reversal of right ventricle failure, through reduction of pulmonary artery pressures, are commonly needed in neonates with fluid refractory shock and PPHN.

The hemodynamic response in pre-mature, very low-birthweight infants with septic shock (<32 wks gestation, <1000 g) is least understood, in part, because

Table 1. American College of Critical Care Medicine guidelines for rating evidence-based medicine for strength of recommendation and quality of evidence supporting the references

Rating system for references

- a: Randomized, prospective controlled trials
- b: Nonrandomized, concurrent or historical cohort investigations
- c: Peer-reviewed, state of the art articles, review articles, editorials, or substantial case series
- d: Non-peer reviewed published opinions, such as textbook statements or official organizational publications

Rating system for recommendations

- Level I: Convincingly justifiable on scientific evidence alone
- Level II: Reasonably justifiable by scientific evidence and strongly supported by expert critical care opinion
- Level III: Adequate scientific evidence is lacking but widely supported by available data and expert opinion

pulmonary artery catheterization is not possible in this population. Most information has been assessed from echocardiographic evaluation alone. There is a paucity of studies devoted to septic shock. Literature is available, for the most part, on the hemodynamic response in premature infants with respiratory distress syndrome or shock of undescribed pathogenesis. Echocardiographic analysis has documented reduced right ventricular and left ventricular function in premature newborns (30). This and other literature indicates that premature infants with shock can respond to volume and inotropic therapies with improvements in stroke volume, contractility, and blood pressure.

Several other developmental considerations influence therapies for shock. Relative initial deficiencies in the thyroid, and parathyroid hormone axes have been appreciated and can result in the need for thyroid hormone, calcium replacement, or both (31, 32). Hydrocortisone has been examined in this population as well (33). Immature mechanisms of thermogenesis require attention to external warming. Reduced glycogen stores and muscle mass for gluconeogenesis require attention to maintenance of serum glucose. Standard practices in resuscitation of premature infants in septic shock employ a more graded approach compared with resuscitation of term neonates and children. This more cautious approach is a response to anecdotal reports that premature infants at risk for intraventricular hemorrhage (<30 wks gestation) can develop hemorrhage after rapid shifts in blood pressure; however, some now question whether long-term neurologic outcomes are related to periventricular leukomalacia (a result of prolonged underperfusion) more than to intraventricular hemorrhage. Another complicating factor in very low-birthweight infants is the persistence of the patent ductus arteriosus. This can occur because immature muscle is unable to constrict. The majority of infants with this condition are treated medically with indomethacin or surgically with ligation. Rapid administration of fluid may cause left-to-right shunting through the ductus, with ensuing congestive heart failure induced by ventricular overload. Studies of therapies specifically directed at premature very low-birthweight infants with septic shock are needed. One single-center, randomized controlled trial reported improved outcome with use of daily 6-hr

pentoxifylline infusions in very premature infants with sepsis (5). This promising therapy deserves evaluation in the multicentered trial setting (34).

WHAT CLINICAL SIGNS AND HEMODYNAMIC VARIABLES CAN BE USED TO DIRECT TREATMENT OF NEWBORN AND PEDIATRIC SHOCK?

The University of Minnesota hospitals reported a 97% mortality in children with Gram-negative sepsis in 1963 (1). With the advent of modern pediatric intensive care therapy, mortality has been reduced to 9% (3). The task-force consensus is that early reversal of shock results in improved outcome (35). In the absence of survival-directed trials, the task force agreed to evaluate the literature and make recommendations on therapy by using resolution of shock as the gold standard outcome.

Shock can be defined by clinical variables, hemodynamic variables, oxygen use variables, or cellular variables. After review of the literature, the committee chose to define septic shock by clinical, hemodynamic, and oxygen use variables only. Septic shock can be recognized, before hypotension occurs, by a clinical triad that includes hypothermia or hyperthermia, altered mental status, and peripheral vasodilation (warm shock) or cool extremities (cold shock). Therapies should be directed to restoring normal mental status and peripheral perfusion. Restoration of urine output can also be a reassuring measure of successful resuscitation.

Shock should also be evaluated and resuscitated by using hemodynamic variables. Flow (Q) varies directly with perfusion pressure (dP) and inversely with resistance (R). This is mathematically represented by $Q = dP/R$. For the whole body, this is represented by cardiac output = mean arterial pressure (MAP) – central venous pressure (CVP)/systemic vascular resistance. This relationship is also evident for organ perfusion. In the kidney, for example, renal blood flow = mean renal arterial pressure – mean renal venous pressure/renal vascular resistance. Some organs, including the kidney and brain, have vasomotor autoregulation that maintains blood flow in low blood pressure (MAP or renal arterial pressure) states. At some critical point, perfusion pressure is reduced below the ability of the organ to maintain blood

flow. The purpose of treatment of shock is to maintain perfusion pressure above the critical point below which blood flow cannot be effectively maintained in individual organs. Because the kidney receives the second highest blood flow of any organ in the body, measurement of urine output (with the exception of patients with hyperosmolar states leading to osmotic diuresis) and creatinine clearance can be used as an indicator of adequate perfusion pressure. In this regard, maintenance of MAP with norepinephrine has been shown to improve urine output and creatinine clearance in hyperdynamic sepsis (36). Maintenance of supranormal MAP above this point is likely not of benefit (37).

Reduction in perfusion pressure below the critical point necessary for adequate organ perfusion can also occur in disease states with increased intraabdominal pressure (IAP) such as bowel wall edema, ascites, or abdominal compartment syndrome. Increased IAP is associated with increased CVP. If this is not compensated for by an increase in MAP, then perfusion pressure is decreased. Therapeutic reduction of IAP (measured by intrabladder pressure) results in restoration of perfusion pressure and has been shown to improve renal function in children with burn shock (38).

Shock can also be treated according to oxygen use measures. Measurement of cardiac output and oxygen consumption ($CI \times [\text{arterial oxygen content} - \text{mixed venous oxygen}]$) has been proposed as being of benefit in patients with persistent shock because a CI between 3.3 and 6.0 L/min/m² and oxygen consumption >200 mL/min/m² are associated with improved survival (12). Assuming a hemoglobin concentration of 10 g/dL and 100% arterial oxygen saturation, then a CI of >3.3 L/min/m² would correlate to a mixed venous oxygen saturation of >70% in a patient with a normal oxygen consumption of 150 mL/min/m² (oxygen consumption = CI × arterial oxygen content × oxygen extraction; therefore, $150 \text{ mL/min/m}^2 = 3.3 \text{ L/min/m}^2 \times [1.36 \times 10 \text{ g/dL} \times 100 + \text{PaO}_2 \times 0.003] \times [100\% - 70\%]$). Low cardiac output is associated with mortality in pediatric septic shock (11–20). In one study, children with fluid-refractory dopamine-resistant shock were treated with goal-directed therapy (CI, 3.3–6 L/min/m²) and found to have predicted improved outcomes compared with historical reports (20). Low cardiac output is associated with in-

creased oxygen extraction (13). In an emergency room study in adults with septic shock, maintenance of superior vena cava oxygen saturation at >70% by use of blood transfusion to a hemoglobin of 10 g/dL and inotropic support resulted in a 50% reduction in mortality compared with a group in which MAP-CVP was maintained without attention to superior vena cava oxygen saturation (39).

DEVELOPMENTAL CONSIDERATIONS IN MONITORING AND TREATMENT OF SHOCK IN NEWBORNS AND CHILDREN

Intravascular Access. Intravenous access for fluid resuscitation and inotropes-vasopressor infusion is more difficult to attain in newborns and children compared with adults. The American Heart Association and American Academy of Pediatrics have developed neonatal resuscitation program and pediatric advanced life support guidelines for emergency establishment of intravascular support (40, 41).

Fluid Therapy. Two clinical case series have evaluated fluid resuscitation in pediatric septic shock (19, 42). The larger of the two case series used a combination of crystalloid and colloid therapies (42). There is only one randomized controlled trial comparing the use of colloid to crystalloid resuscitation (dextran, gelatin, lactated Ringers, or saline) in children with dengue shock (8). All these children survived regardless of the fluid used, but the longest time to recovery from shock occurred in children who received Lactated Ringers. Among patients with the narrowest pulse pressure, there was a suggestion that colloids were more effective than crystalloids in restoring normal pulse pressure. On the basis of these and other studies, the committee agrees that fluid resuscitation with crystalloids and colloids is of fundamental importance to survival of septic shock (8, 19, 42–53). Debate on the efficacy of exclusive colloid resuscitation is ongoing. In a recent clinical practice position paper, a group chosen for outstanding results in resuscitation of meningococcal septic shock (5% mortality) reported that they use 5% albumin exclusively (20 mL/kg boluses over 5–10 mins) and intubate all patients who require >40 mL/kg (54). The Cochrane Group meta-analysis that implied harmful effects of colloid use in critical illness evaluated no studies examining

fluid resuscitation in children or newborns with septic shock. (55). Beneficial or harmful effects of colloids remain to be studied in this population (56). The use of blood as a fluid expander has been examined in two small pediatric studies, but no recommendations were given by the investigators (57, 58). There are no published studies of or recommendations on targeted hemoglobin concentration in children. The last National Institutes of Health consensus conference recommended a target hemoglobin concentration of 10 g/dL in adults with cardiopulmonary compromise. An emergency room protocol directed to maintenance of hemoglobin at 10 g/dL in adults with a superior vena cava oxygen saturation of <70% was associated with improved outcomes (39).

Fluid infusion is best initiated with boluses of 20 mL/kg titrated to clinical monitors of cardiac output, including heart rate, urine output, capillary refill, and level of consciousness. Large fluid deficits typically exist, and initial volume resuscitation usually requires 40–60 mL/kg but can be as much as 200 mL/kg (19, 42–50). Patients who do not respond rapidly to initial fluid boluses, or those with insufficient physiologic reserve, should be considered for invasive hemodynamic monitoring. Filling pressures should be increased to optimize preload to attain maximal cardiac output. In most patients, this will occur with a pulmonary capillary occlusion pressure between 12 and 15 mm Hg. Increases above this range usually do not significantly enhance end-diastolic volume or stroke volume and may be associated with decreased survival. Large volumes of fluid for acute stabilization in children have not been shown to increase the rate of the acute respiratory distress syndrome (42, 49) or cerebral edema (42, 50). Increased fluid requirements may be evident for several days (19). Fluid choices include crystalloids (normal saline) and colloids (dextran, gelatin, or 5% albumin) (8, 51–53, 55–58). Experience with the use of starch, hypertonic saline, or hyperoncotic albumin was limited among members of the task force. Fresh-frozen plasma may be infused to correct abnormal prothrombin time and partial thromboplastin time but should not be pushed because it has hypotensive effects likely caused by vasoactive kinins. In the absence of data, it is reasonable to maintain hemoglobin concentration within the normal range for age in children with

shock. Oxygen delivery depends significantly on hemoglobin concentration (oxygen delivery = $CI \times [1.36 \times \% \text{ hemoglobin} \times \% \text{ oxygen saturation} + PaO_2 \times 0.003]$). Hemoglobin should be maintained at a minimum of 10 g/dL (39).

Intravascular Catheters and Monitoring. Minimally invasive monitoring is necessary in children with fluid-responsive shock; however, central vein access and arterial pressure monitoring should be considered and used in children with fluid-refractory shock. Maintenance of perfusion pressure (MAP-CVP, or MAP-IAP if the abdomen is tense secondary to bowel edema or ascitic fluid) was considered necessary for organ (particularly renal) perfusion (38). Echocardiography was also considered an appropriate non-invasive tool to rule out the presence of pericardial effusion. Superior vena cava oxygen saturation of >70% is associated with improved outcome during the first 6 hrs of presentation of septic shock (39). The decision to use pulmonary artery catheter monitoring should be reserved for those who remain in shock despite therapies directed to clinical signs of perfusion, MAP-CVP, and superior vena cava oxygen saturation.

Consensus opinion on adult use of the pulmonary catheters has been summarized in the Society for Critical Care Medicine *Pulmonary Artery Catheter Consensus Conference* document (59). A clear reduction in mortality with pulmonary artery catheter use has not been demonstrated in adults. We recommend use of the pulmonary artery catheter in selected pediatric patients for the following reasons. Although the risk of pulmonary artery catheter-associated complications exists, many published studies evaluating use of hemodynamic support therapies in children have used the pulmonary catheter without reporting complications from its use (11–13, 15, 20, 42, 57, 58, 60–64), supporting safety in this population. A relatively large study showed that in children with fluid-refractory and dopamine-resistant shock, placement of the pulmonary artery catheter diagnosed improper cardiovascular support strategies that had been based on incorrect assessment of hemodynamic state. This new information guided a change to appropriate therapies that reversed shock (20), supporting potential efficacy from pulmonary artery catheter-derived data in this population. An independent review of this topic interpreted the results in this study to support the

use of the pulmonary artery catheter in the select group of children with septic shock that has not been reversed by peripheral arterial and CVP pressure and oxygen saturation-directed therapies (65). The committee concluded that there was not yet enough information or general experience to recommend for or against the use of echocardiography, gastric tonometry, or femoral artery thermodilution to direct therapy in children with septic shock (60, 65–73).

Vasopressor Therapy. Dopamine remains the first-line vasopressor for high output, low vascular resistance shock in adults. Although the task force chose dopamine as the first-line drug for fluid-refractory hypotensive shock in the setting of low systemic vascular resistance, it was also aware of the literature demonstrating an age-specific insensitivity to dopamine (74–82). Dopamine causes vasoconstriction by releasing norepinephrine from sympathetic vesicles. Immature animals and young humans (<6 months) may not have developed their full component of sympathetic vesicles. Dopamine-resistant shock commonly responds to norepinephrine or high-dose epinephrine (20, 83, 84). Some in the committee promote use of low-dose norepinephrine as a first-line agent for warm hyperdynamic shock. Phenylephrine is limited to use as a pure vasopressor because it has no β -adrenergic activity (85). Angiotensin or arginine vasopressin can be successful in patients who are refractory to norepinephrine because it does not use the α receptor and its efficacy is therefore not affected by ongoing α -receptor down-regulation (86, 87). Use of vasopressors can be titrated to end points of perfusion pressure (MAP-CVP) or systemic vascular resistance that ensure optimum urine output and creatinine clearance (20, 36, 38, 83, 84). Nitric oxide inhibitors and methylene blue are considered investigational therapies (88–98).

Inotrope Therapy. As in adults, dobutamine or mid-dosage dopamine can be used as the first line of inotropic support (20, 39, 99–110); however, children <12 months can be less responsive (107). Dobutamine- or dopamine-refractory shock can be reversed with epinephrine infusion (20, 110). Epinephrine is more commonly used in children than in adults. Some members of the committee recommended use of low-dose epinephrine as a first-line choice for cold hypodynamic shock. Recommendations in the adult lit-

erature have been driven by the observation that epinephrine transiently reduces intramucosal pH in adults with hyperdynamic sepsis (111), but there are no data available to evaluate whether gut injury does or does not occur with epinephrine use in children. Pediatric patients requiring inotropy are in a low cardiac output, not a high cardiac output, state.

When pediatric patients remain in a normotensive low cardiac output and high vascular resistance state, despite epinephrine and nitrovasodilator therapy, then the use of milrinone (if liver dysfunction is present) or amrinone (if renal dysfunction is present) should be strongly considered (62–64, 112–115). Amrinone and milrinone are rarely used in adults because catecholamine refractory low cardiac output and high vascular resistance is so uncommon; however, this hemodynamic state can represent a major proportion of children with fluid-refractory, dopamine-resistant shock (20). These type III phosphodiesterase inhibitors prevent hydrolysis of cyclic adenosine monophosphate and therefore potentiate the effect of β -receptor stimulation in cardiac and vascular tissue. Down-regulation of the β_1 and β_2 receptor can be overcome by these drugs. Fluid boluses are likely to be required if amrinone or milrinone are administered with loading doses. Although recommended in the literature (62, 63), many in the committee choose not to use boluses of amrinone or milrinone. This group administers the drugs as a continuous infusion only, recognizing that it will take more than four half-lives to reach a steady-state effect. Because of the long half-life elimination, these drugs should be discontinued at the first sign of tachyarrhythmias, hypotension, or diminished systemic vascular resistance. Hypotension-related toxicity with these drugs can be potentially overcome by stopping epinephrine and beginning norepinephrine (62, 63). Norepinephrine counteracts the effects of increased cyclic adenosine monophosphate in vascular tissue by stimulating the α receptor. Norepinephrine accomplishes this without further β_2 stimulation.

Vasodilator Therapy. The use of vasodilators can reverse shock in pediatric patients who remain hypodynamic with a high systemic vascular resistance state, despite fluid resuscitation and implementation of inotropic support (20, 116–119). Most in the committee use nitrovasodilators (nitroprusside or nitroglycerin

have a very short half-life elimination) as first-line therapy for children with epinephrine-resistant low cardiac output and elevated systemic vascular-resistance shock because hypotension-associated toxicity can be immediately reversed by stopping the infusion. Milrinone or amrinone can be used for their vasodilating properties in patients with nitrovasodilator-resistant, low-output syndrome or nitrovasodilator-associated toxicity (cyanide or isothiocyanate toxicity from nitroprusside or methemoglobin toxicity from nitroglycerin) (20, 62, 63). Other vasodilators used and reported in neonatal and pediatric septic shock include prostacyclin, phentolamine, pentoxifylline, and dexamine (120–123).

Glucose, Calcium, Thyroid, and Hydrocortisone Replacement. It is important to maintain metabolic and hormonal homeostasis in newborns and children. Hypoglycemia can cause neurologic devastation when missed. Hypoglycemia must be rapidly diagnosed and promptly treated. Hypocalcemia is a frequent, reversible contributor to cardiac dysfunction (32, 124, 125). Calcium replacement should be directed to normalize ionized calcium levels. The committee agreed that replacement with thyroid or hydrocortisone could be lifesaving in children with thyroid or adrenal insufficiency and catecholamine-resistant shock (6, 7, 20, 31, 124–134). Infusion therapy with triiodothyronine has been shown to be beneficial in postoperative patients with congenital heart disease but has yet to be studied in children with septic shock (135). Hypothyroidism can be commonly found in children with trisomy 21 and children with central nervous system disease (e.g., pituitary abnormality) (128).

The adult literature is examining the use of hydrocortisone in patients with catecholamine-dependent septic shock without adrenal insufficiency. The adult literature is also exploring new definitions of relative hypoadrenal responses in septic shock (129–141) (Table 2). Our committee consensus was that until similar pediatric studies are performed, hydrocortisone (not methylprednisolone) therapy should be reserved for use in children with catecholamine resistance and suspected or proven adrenal insufficiency. Adrenal insufficiency, and particularly a low aldosterone state, may be more common in children with septic shock than previously thought (127–129,

134, 135). Patients at risk include children with purpura fulminans and associated Waterhouse-Friedrichson syndrome, children who have previously received steroid therapies for chronic illness, and children with pituitary or adrenal abnormalities (128). The committee chose the most conservative diagnostic approach and defines adrenal insufficiency as a total cortisol level between 0 and 18 mg/dL (138, 139). Review of the pediatric literature found several case series and two randomized trials that used “shock dose” hydrocortisone in children (6, 7). The first randomized controlled trial showed improved outcome with hydrocortisone therapy in children with dengue shock. The second study was underpowered and showed no effect of hydrocortisone therapy on outcome in children with dengue shock. The reported shock dose of hydrocortisone is 25 times higher than the stress dose (6, 7, 133–141).

Therapy for PPHN. Although inhaled nitric oxide therapy is the treatment of choice for uncomplicated PPHN (142, 143), the committee agreed that metabolic alkalization remains an important initial resuscitative strategy during shock (144). PPHN in the setting of septic shock can reverse when acidosis is corrected. For centers with access to inhaled nitric oxide, this is the only selective pulmonary vasodilator reported to be effective in reversal of PPHN (142, 143, 145–150). ECMO remains the therapy of choice for patients with refractory PPHN and sepsis (151–154).

ECMO Therapy. ECMO is not routinely used in adults (with the notable exception of the University of Michigan) (151). However, ECMO is a viable therapy for refractory shock in neonates (151–154). The Extracorporeal Life Support Organization registry suggests that neonates have a similar outcome (survival rate of approximately 80%) whether the indication for ECMO is refractory respiratory failure or refractory shock. Although the outcome is similar, neonates with septic shock have more complications (e.g., bleeding and infection) associated with therapy. The Extracorporeal Life Support Organization registry and other reports in the literature suggest outcome is less successful when ECMO is used for refractory pediatric septic shock (37% to 50% survival) (155–157). Therefore, the committee agreed that its use in pediatric septic shock is less successful, yet it seems to be reasonable according to clinical judgment. Of interest, ECMO is effective for pediatric

cardiogenic shock (158). It is also effective in adult victims of hantavirus with low cardiac output and high systemic vascular resistance shock (159–160). The committee speculates that ECMO therapy is likely most successful in patients with refractory low cardiac output septic shock.

RECOMMENDATIONS FOR PEDIATRIC SEPTIC SHOCK

Diagnosis

The inflammatory triad of fever, tachycardia, and vasodilation is common in

children with benign infections. Septic shock is suspected when children with this triad have a change in mental status manifested as inconsolable irritability, lack of interaction with parents, or inability to be aroused (Fig. 1). The clinical diagnosis of septic shock is made in children who have a suspected infection manifested by hypothermia or hyperthermia and have clinical signs of decreased perfusion, including decreased mental status, prolonged capillary refill of >2 secs (cold shock) or flash capillary refill (warm shock), diminished (cold shock) or bounding (warm shock) peripheral

Table 2. Definitions of shock

Cold or warm shock: Decreased perfusion including decreased mental status, capillary refill >2 secs (cold shock) or flash capillary refill (warm shock), diminished (cold shock) or bounding (warm shock) peripheral pulses, mottled cool extremities (cold shock), or decreased urine output <1 mL/kg/hr
Fluid-refractory/dopamine-resistant shock: Shock persists despite ≥60 mL/kg fluid resuscitation in first hour and dopamine infusion to 10 µg/kg/min
Catecholamine resistant shock: Shock persists despite use of catecholamines epinephrine or norepinephrine
Refractory shock: Shock persists despite goal-directed use of inotropic agents, vasopressors, vasodilators, and maintenance of metabolic (glucose and calcium) and hormonal (thyroid and hydrocortisone) homeostasis

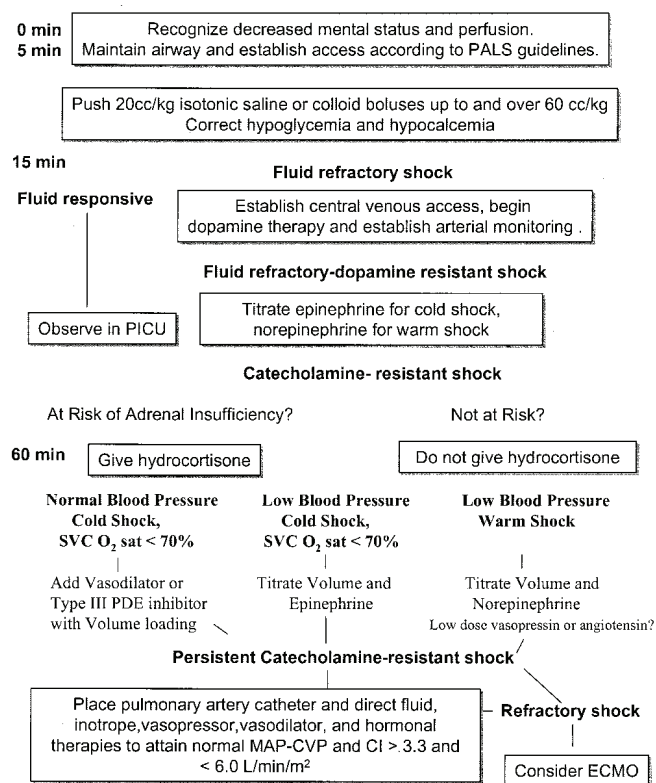


Figure 1. Recommendations for stepwise management of hemodynamic support in infants and children with goals of normal perfusion and perfusion pressure (mean arterial pressure – central venous pressure [MAP – CVP]). Proceed to next step if shock persists. PALS, pediatric advanced life support; PICU, pediatric intensive care unit; SVC O₂, superior vena cava oxygen; PDE, phosphodiesterase; CI, cardiac index; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation.

pulses, mottled cool extremities (cold shock), or decreased urine output of <1 mL/kg/hr. Hypotension is not necessary for the clinical diagnosis of septic shock; however, its presence in a child with clinical suspicion of infection is confirmatory.

ABCs: First Hour of Resuscitation

Goals (Level III).

Maintain airway, oxygenation, and ventilation

Maintain circulation (defined as normal perfusion and blood pressure)

Maintain threshold heart rates (Table 3)

Therapeutic End Points (Level III). Therapeutic end points include capillary refill of <2 secs, normal pulses with no differential between peripheral and central pulses, warm extremities, urine output >1 mL/kg/hr, normal mental status, and normal blood pressure for age.

Monitoring (Level III).

Pulse oximeter

Continuous electrocardiography

Blood pressure

Temperature

Urine output

Glucose and ionized calcium

Airway and Breathing (Level III). Airway and breathing should be rigorously monitored and maintained. Lung compliance and work of breathing may change precipitously. Patients typically manifest hypoxemia and metabolic acidosis and are at high risk to develop respiratory acidosis. The decision to intubate and ventilate is made on clinical diagnosis of increased work of breathing, hypoventilation, impaired mental status, or presence of a moribund state. Waiting for

confirmatory laboratory tests is discouraged. Volume loading may be required during intubation because of relative or absolute hypovolemia. Induction agents that maintain cardiovascular integrity should be used.

Circulation (Level II). Vascular access should be rapidly attained. Establish intraosseous access if reliable venous access cannot be rapidly attained. Placement of central catheter access will usually be required for vasoactive infusions.

Fluid Resuscitation (Level II). Rapid fluid boluses of 20 mL/kg (isotonic saline or colloid) should be administered by push while observing for the development of rales, gallop rhythm, hepatomegaly, and increased work of breathing. In the absence of these clinical findings, fluid can be administered to as much as 200 mL/kg in the first hour. The average requirement is 40–60 mL/kg in the first hour. Fluid should be pushed with the goal of attaining normal perfusion and blood pressure.

Hemodynamic Support (Level II). Patients with severe shock uniformly require vasoactive support during fluid resuscitation. Vasoactive agents should be administered when a second catheter, preferably a central catheter, has been established. Dopamine can be used as the first-line agent; however, dopamine-resistant shock should be quickly recognized and epinephrine used for cold shock or norepinephrine used for warm shock to restore normal perfusion and blood pressure.

Hydrocortisone Therapy (Level III). Adrenal insufficiency should be suspected in catecholamine-resistant hypotensive shock in children with a history of CNS abnormality or chronic steroid use or with purpura fulminans. Use of hydrocortisone in this situation may be lifesaving. Dose recommendations vary from a bolus of 1–2 mg/kg for stress coverage to 50

mg/kg for shock, followed by the same dose as a 24-hr infusion.

Stabilization: Beyond the First Hour

Goals (Level III).

Normal perfusion

Perfusion pressure (MAP-CVP or MAP-IAP) appropriate for age

Superior vena cava or mixed venous oxygen saturation of >70%

CI of >3.3 L/min/m² and <6.0 L/min/m²

Therapeutic End Points (Level III). Therapeutic end points are capillary refill of <2 secs, normal pulses with no differential between peripheral and central pulses, warm extremities, urine output >1 mL/kg/hr, normal mental status, CI >3.3 and <6.0 with normal perfusion pressure (MAP-CVP or MAP-IAP) for age, and superior vena cava or mixed venous oxygen saturation >70%. Maximize preload to maximize CI.

Monitoring (Level III).

Pulse oximetry

Continuous electrocardiography

Continuous intraarterial blood pressure

Temperature

Urine output

Central venous pressure and oxygen saturation

Pulmonary artery pressure and oxygen saturation

Cardiac output

Glucose and calcium

Fluid Resuscitation (Level II). Fluid losses and persistent hypovolemia secondary to diffuse capillary leak can continue for days. Ongoing fluid replacement should be directed at clinical end points, including perfusion, pulmonary capillary occlusion pressure, and cardiac output. Crystalloid is the fluid of choice in patients with hemoglobin >10 g/dL. Packed red blood cell transfusion can be given to children with hemoglobin <10 g/dL.

Hemodynamic Support (Level II). Hemodynamic support can be required for days in children with fluid-refractory shock. Children can present with low cardiac output and high systemic vascular resistance, high cardiac output and low systemic vascular resistance, or low cardiac output and low systemic vascular

Table 3. Threshold heart rates and perfusion pressure (MAP-CVP or MAP-IAP) for age^a

Term Newborn (yrs)	Heart Rate (beats/min)	MAP-CVP (cm H ₂ O)
	120–180	55
≤1	120–180	60
≤2	120–160	65
≤7	100–140	65
≤15	90–140	65

MAP-CVP, mean arterial pressure–central venous pressure.

^aAdapted with permission from Johnson KB: The Harriet Lane Handbook. 13th Edition. St. Louis, Mosby Year-Book, 1993; and Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children–1987 (161, 162).

resistance shock. Although children with persistent shock frequently have worsening cardiac failure, hemodynamic states may completely change over time. A pulmonary artery catheter should be placed when poor perfusion, including reduced urine output, acidosis, or hypotension, persists despite use of hemodynamic therapies guided by clinical examination, blood pressure analysis, echocardiographic analysis, and arterial and superior vena cava oxygen saturation analysis. Children can respond to a change in hemodynamic therapeutic regimen with resolution of shock. Therapies should be adjusted to maintain mixed venous oxygen saturation >70%, CI of >3.3 L/min/m², and a normal perfusion pressure for age (MAP-CVP), with the ultimate goal of restoration of normal perfusion. There is no benefit to increasing oxygen delivery beyond the point of oxygen consumption plateau (critical point of oxygen delivery).

Shock with Low CI (Level II). Epinephrine is usually the first-line drug for dopamine-resistant shock. If hemodynamics are dependent on epinephrine and the cortisol level is <18 mg/dL, hydrocortisone at stress or shock doses may begin. If T₄ or T₃ level is low and sick euthyroid syndrome has been excluded, oral levothyroxine or, if necessary, intravenous liothyronine can be used to restore normal values for age.

Shock with Low CI, Normal Blood Pressure, and High Systemic Vascular Resistance (Level II). Nitroprusside or nitroglycerin are first-line vasodilators in patients with epinephrine-resistant shock and normal blood pressure. If cyanide or isothiocyanate toxicity develops from nitroprusside, or methemoglobin toxicity develops from nitroglycerin, or there is a continued low cardiac output state, then the clinician should substitute milrinone or amrinone. As noted above, the long half-life elimination of these drugs can lead to slowly reversible toxicities (hypotension or tachyarrhythmias), particularly if abnormal renal or liver function exists. Such toxicities can be reversed in part with norepinephrine infusion. Additional volume loading is necessary to prevent hypotension when loading doses are used.

Shock with High CI and Low Systemic Vascular Resistance (Level II). Norepinephrine is the drug of choice for age-dependent dopamine resistance. If hemodynamics are dependent on norepinephrine and the cortisol levels are <18 mg/dL, then hydrocortisone at stress or

shock doses may be initiated. If the T₄ or T₃ level is low and sick euthyroid syndrome is excluded, then oral thyroxine or, if necessary, intravenous liothyronine can be given.

Refractory Shock (Level II). Children with catecholamine-refractory shock must be suspected to have unrecognized morbidities, including pericardial effusion, pneumothorax, hypoadrenalism, hypothyroidism, ongoing blood loss, intraabdominal catastrophe, necrotic tissue, and others. When these morbidities have been excluded, ECMO becomes an important alternative to consider. Currently, however, the expected survival is no greater than 50%. If the clinician suspects that outcome will be better with ECMO, flows >110 mL/kg may be required if vasodilation exists. Calcium concentration should be normalized in the red blood cell pump prime (usually requires 300 mg of CaCl₂ per unit of packed red blood cells).

RECOMMENDATIONS FOR NEWBORN SEPTIC SHOCK

Diagnosis

Septic shock should be suspected in any newborn with respiratory distress and reduced perfusion, particularly in the presence of a maternal history of chorioamnionitis or prolonged rupture of membranes. It is important to distinguish newborn septic shock from cardiogenic shock caused by closure of the patent ductus arteriosus in newborns with ductal dependent complex congenital heart disease. Any newborn with shock and hepatomegaly, cyanosis (a cardiac murmur), or differential upper and lower extremity blood pressures or pulses should be started on prostaglandin E₁ until complex congenital heart disease is ruled out by echocardiographic analyses. Newborn septic shock is typically accompanied by increased pulmonary artery pressures. Persistent pulmonary hypertension can cause right ventricle failure (Fig. 2).

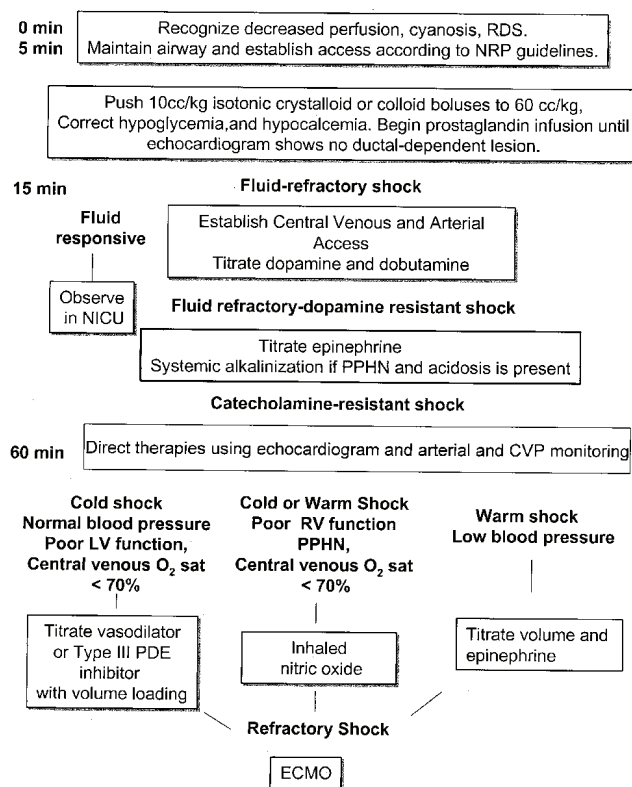


Figure 2. Recommendations for stepwise management of hemodynamic support in term newborns with goals of normal perfusion and perfusion pressure (mean arterial pressure – central venous pressure) and preductal and postductal oxygen saturation difference of <5%. Proceed to next step if shock persists. RDS, respiratory distress syndrome; NRP, neonatal resuscitation program; NICU, neonatal intensive care unit; PPHN, pulmonary hypertension of the newborn; CVP, central venous pressure; LV, left ventricular; RV, right ventricular; PDE, phosphodiesterase; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation.

ABCs: First Hour of Resuscitation

Goals (Level III).

- Maintain airway, oxygenation, and ventilation
- Maintain circulation (defined as normal perfusion and blood pressure)
- Maintain neonatal circulation
- Maintain threshold heart rates

Therapeutic End Points (Level III).

Therapeutic end points include capillary refill of <2 secs, normal pulses with no differential between peripheral and central pulses, warm extremities, urine output of >1 mL/kg/hr, normal mental status, normal blood pressure for age, difference in preductal and postductal oxygen saturation of <5%, and oxygen saturation of >95%.

Monitoring (Level III).

- Temperature
- Preductal and postductal pulse oximetry
- Intra-arterial (umbilical or peripheral) blood pressure
- Continuous electrocardiography
- Blood pressure
- Arterial pH
- Urine output
- Glucose and calcium

Airway and Breathing (Level III). Airway and breathing should be rigorously monitored and maintained. The decision to intubate and ventilate is made on clinical diagnosis of increased work of breathing or the moribund state. Volume loading is necessary during intubation and ventilation because of hypovolemia.

Circulation (Level III). Vascular access should be rapidly attained according to NRP. Placement of an umbilical arterial and venous catheter is preferred. If these catheters cannot be placed, a peripheral arterial and peripherally positioned central catheter can be placed.

Fluid Resuscitation (Level II). Rapid fluid boluses of 10 mL/kg should be administered, observing for the development of rales, hepatomegaly, and increased work of breathing. Up to 60 mL/kg may be required in the first hour. Fluid should be pushed, with a goal of attaining normal perfusion and blood pressure.

Hemodynamic Support (Level II). Patients with severe shock uniformly re-

quire vasoactive support during fluid resuscitation. Although dopamine can be used as the first-line agent, its effect on pulmonary vascular resistance should be taken into account. Usually, a combination of dopamine at low dosage (<8 mg/kg/min) and dobutamine (up to 30 µg/kg/min) is used; if the patient is not responsive to therapy, then epinephrine should be infused to restore normal blood pressure and perfusion.

PPHN Therapy (Level II). Hyperoxygenate initially with 100% oxygen, and institute metabolic alkalization (up to pH 7.50) with NaHCO₃ or tromethamine. Mild hyperventilation can also be instituted until 100% oxygen saturation and <5% difference in preductal and postductal saturations are obtained. Therapeutic narcosis with fentanyl and paralysis with neuromuscular blockers should be considered to reduce pulmonary blood pressures in ventilated patients without response to the PPHN therapy outlined above. Inhaled nitric oxide should be administered when available.

Stabilization: Beyond the First Hour

Goals (Level III).

- Maintain threshold heart rate
- Maintain normal perfusion and blood pressure
- Maintain neonatal circulation
- Central venous oxygen saturation >70%

Therapeutic End Points (Level III).

- Capillary refill <2 secs, normal pulses with no differential between peripheral and central pulses, warm extremities, urine output >1 mL/kg/hr, normal mental status, normal blood pressure for age
- >95% peripheral oxygen saturation
- <5% difference in preductal and postductal saturation
- Central venous oxygen saturation >70%
- Absence of right-to-left shunting, tricuspid regurgitation, or right ventricular failure on echocardiographic analysis

Monitoring (Level III).

- Pulse oximetry
- Arterial pH
- Continuous electrocardiography

The task force drafted this document to provide practitioners with an expert opinion and an evidence-based, age-specific, stepwise approach to hemodynamic support of septic shock in term neonates and children.

Continuous intra-arterial blood pressure

Temperature

Glucose and calcium

Urine output

Central venous pressure and oxygen saturation

Fluid Resuscitation (Level II). Fluid losses and persistent hypovolemia secondary to diffuse capillary leak can continue for days. Ongoing fluid replacement should be directed at clinical end points, including perfusion and CVC. Crystalloid is the fluid of choice in patients with hemoglobin >12 g/dL. Packed red blood cell transfusion can be added in newborns with hemoglobin <12 g/dL.

Hemodynamic Support (Level II). The pulmonary vascular reactivity will tend to decrease after 5 days of life, although this should be evaluated carefully before stopping therapies directed at PPHN. In the patient with suprasystemic pulmonary hypertension, right ventricle failure may accompany shock. This can make inotropes and vasopressor therapies less effective at supporting cardiac output. Therapies directed at reducing pulmonary artery pressure are paramount. Inhaled nitric oxide can be given with greatest effects usually found at 20 ppm. In newborns with poor left ventricle function and normal blood pressure, the addition of nitrovasodilators or type III phosphodiesterase inhibitors can be effective but must be monitored for toxicities. It is important to volume load when using these systemic vasodilators.

ECMO Therapy for Refractory Shock (Level II). Newborns with refractory shock must be suspected to have unrec-

ognized morbidities, including pericardial effusion, pneumothorax, ongoing blood loss, hypoadrenalism, hypothyroidism, inborn errors of metabolism, or cyanotic or obstructive heart disease. When these causes have been excluded, ECMO becomes an important therapy to consider. The expected ECMO survival rate for newborn septic shock is currently 80%. Most centers accept refractory shock or a $\text{PaO}_2 < 40$ mm Hg after maximal therapy to be sufficient indication for ECMO support. ECMO flows of > 110 mL/kg may be required when vasodilation exists. When administering venoarterial ECMO, persistent hypotension or shock should be treated with dopamine or epinephrine because vasodilation is the likely cause. The venoarterial system provides inotropic support. Inotrope requirements frequently lessen when venoarterial ECMO is used. Calcium concentration should be normalized in the red blood cell pump prime (usually requires 300 mg of CaCl_2 per unit of packed red blood cells).

ACKNOWLEDGMENT

We thank Charm Kohlenberger for assistance.

AMERICAN COLLEGE OF CRITICAL CARE MEDICINE-GRADED EVIDENCE

1. (c) DuPont HL, Spink WW: Infections due to Gram-negative organisms: An analysis of 860 patients with bacteremia at University of Minnesota Medical Center, 1958–1966. *Medicine* 1968; 48:307–332
2. (c) Stoll BJ, Holman RC, Shuchat A: Decline in sepsis-associated neonatal and infant deaths: 1979 through 1994. *Pediatrics* 1998; 102:E18
3. (c) Angus DC, Linde Zwirble WT, Liddicker J, et al: Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29:1303–1310
4. (b) Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients in sepsis: Task force of the American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 1999; 27:695–697
5. (a) Lauterbach R, Pawlik D, Kowalczyk D, et al: The effect of the immunomodulatory agent, pentoxifylline in the treatment of sepsis in prematurely delivered infants: Placebo-controlled, double-blinded trial. *Crit Care Med* 1999; 27:807–814
6. (a) Sumarmo: The role of steroids in dengue shock syndrome. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1987; 18:383–389
7. (a) Min MUT, Aye M, Shwe TN, et al: Hydrocortisone in the management of dengue shock syndrome. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1975; 6:573–579
8. (a) Nhan NT, Phuong CXT, Kneen R, et al: Acute management of dengue shock syndrome: A randomized double-blind comparison of 4 intravenous fluid regimens in the first hour. *Clin Infect Dis* 2001; 32:204–212
9. (c) Parker MM, Shelhamer JH, Natanson C, et al: Serial cardiovascular variables in survivors and nonsurvivors of human septic shock: Heart rate as an early predictor of prognosis. *Crit Care Med* 1987; 15:923–929
10. (c) Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, et al: Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med* 1984; 100:483–490
11. (c) Pollack MM, Fields AI, Ruttimann UE, et al: Sequential cardiopulmonary variables of infants and children in septic shock. *Crit Care Med* 1984; 12:554–559
12. (c) Pollack MM, Fields AI, Ruttimann UE: Distributions of cardiopulmonary variables in pediatric survivors and nonsurvivors of septic shock. *Crit Care Med* 1985; 13: 454–459
13. (c) Carcillo JA, Pollack MM, Ruttimann UE, et al: Sequential physiologic interactions in cardiogenic and septic shock. *Crit Care Med* 1989; 17:12–16
14. (c) Monsalve F, Rucabado L, Salvador A, et al: Myocardial depression in septic shock caused by meningococcal infection. *Crit Care Med* 1984; 12:1021–1023
15. (c) Mercier JC, Beaufils F, Hartmann JF, et al: Hemodynamic patterns of meningococcal shock in children. *Crit Care Med* 1988; 16:27–33
16. (c) Simma B, Fritz MG, Trawoger R, et al: Changes in left ventricular function in shocked newborns. *Intensive Care Med* 1997; 23:982–986
17. (c) Walther FJ, Siassi B, Ramadan NA: Cardiac output in newborn infants with transient myocardial dysfunction. *J Pediatr* 1985; 107:781–785
18. (c) Ferdman B, Jureidini SB, Mink RB: Severe left ventricular dysfunction and arrhythmias as complication of gram positive sepsis: Rapid recovery in children. *Pediatr Cardiol* 1998; 19:482–486
19. (c) Feltes TF, Pignatelli R, Kleinert S, et al: Quantitated left ventricular systolic mechanics in children with septic shock utilizing noninvasive wall stress analysis. *Crit Care Med* 1994; 22:1647–1659
20. (c) Ceneviva G, Paschall JA, Maffei F, et al: Hemodynamic support in fluid refractory pediatric septic shock. *Pediatrics* 1998; 102: e19
21. (a) Hoban LD, Paschal JA, Eckstein J, et al: Awake porcine model of intraperitoneal sepsis and altered oxygen utilization. *Circ Shock* 1991; 34:252–262
22. (c) Green EM, Adams HR: New perspectives in circulatory shock: Pathophysiologic mediators of the mammalian response to endotoxemia and sepsis. *J Am Vet Med Assoc* 1992; 200:1834–1841
23. (a) McDonough KH, Brumfield BA, Lang CH: *In vitro* myocardial performance after lethal and nonlethal doses of endotoxin. *Am J Physiol* 1986; 250:H240–H246
24. (a) Natanson C, Fink MP, Ballantyne HK, et al: Gram-negative bacteremia produces both severe systolic and diastolic cardiac dysfunction in a canine model that simulates human septic shock. *J Clin Invest* 1986; 78:259–270
25. (a) Dobkin ED, Lobe TE, Bhatia J, et al: The study of fecal *E coli* peritonitis-induced septic shock in a neonatal pig model. *Circ Shock* 1985; 16:325–336
26. (a) Sosa G, Milstein JM, Bennett SH: *E coli* endotoxin depresses left ventricular contractility in neonatal lambs. *Pediatr Res* 1994; 35:62–67
27. (a) Peevy KJ, Chartrand SA, Wiseman HJ, et al: Myocardial dysfunction in group B streptococcal shock. *Pediatr Res* 1994; 19: 511–513
28. (a) Meadow WL, Meus PJ: Unsuspected mesenteric hypoperfusion despite apparent hemodynamic recovery in the early phase of septic shock in piglets. *Circ Shock* 1985; 15:123–129
29. (a) Meadow WL, Meus PJ: Early and late hemodynamic consequences of group B beta streptococcal sepsis in piglets: Effects on systemic, pulmonary, and mesenteric circulations. *Circ Shock* 1986; 19:347–356
30. (c) Gill AB, Weindling AM: Echocardiographic assessment of cardiac function in shocked very low birthweight infants. *Arch Dis Child* 1993; 68(1 Spec No):17–21
31. (c) Schonberger W, Grimm W, Gemp W, et al: Transient hypothyroidism associated with prematurity, sepsis, and respiratory distress. *Eur J Pediatr* 1979; 132:85–92
32. (c) Robertson NR, Smith MA: Early neonatal hypocalcemia. *Arch Dis Child* 1975; 50: 604–609
33. (a) Osiovitch H, Phillipos E, Lemke RP: A short course of hydrocortisone in hypotensive neonates < 1250 grams in the first 24 hours of life: A randomized, double-blind controlled trial. *Pediatr Res* 2000; 47:422A
34. (c) Zimmerman JLL: Appraising the potential of pentoxifylline in septic premies. *Crit Care Med* 1999; 27:695–697
35. (a) Han Y, Carcillo JA, Dragotta M, et al: Early reversal of shock is associated with improved outcome during interfacility transport of pediatric septic shock. *Pediatr Res* 2000; 47:108A
36. (a) Redl-Wenzl EM, Armbruster C, Edelman G, et al: The effects of norepinephrine on hemodynamics and renal function in severe septic shock. *Intensive Care Med* 1993; 19: 151–154
37. (b) LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, et al: Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28:2729–2732
38. (c) Greenhalgh DG, Warden GD: The impor-

- tance of intra-abdominal pressure measurements in burned children. *J Trauma* 1994; 36:685–690
39. (a) Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 346:1368–1377
 40. (c) Kanter RK, Zimmerman JJ, Strauss RH, et al: Pediatric emergency intravenous access: Evaluation of a protocol. *Am J Dis Child* 1986; 140:132–134
 41. (c) Idris AH, Melker RS: High flow sheaths for pediatric fluid resuscitation: A comparison of flow rates with standard pediatric catheters. *Pediatr Emerg Care* 1992; 8:119–122
 42. (c) Carcillo JA, Davis AI, Zaritsky A: Role of early fluid resuscitation in pediatric septic shock. *JAMA* 1991; 266:1242–1245
 43. (a) Carrol CG, Snyder JV: Hyperdynamic severe intravascular sepsis depends on fluid administration in cynomolgous monkey. *Am J Physiol* 1982; 243:R131–R141
 44. (a) Lee PK, Deringer JR, Kreiswirth BN, et al: Fluid replacement protection of rabbits challenged subcutaneous with toxic shock syndrome toxins. *Infect Immun* 1991; 59: 879–884
 45. (a) Ottoson J, Dawidson I, Brandberg A, et al: Cardiac output and organ blood flow in experimental septic shock and treatment with antibiotics, corticosteroids, and fluid infusion. *Circ Shock* 1991; 35:14–24
 46. (a) Hoban LD, Paschall JA, Eckstein J, et al: Awake porcine model of intraperitoneal sepsis and altered oxygen utilization. *Circ Shock* 1991; 34:252–262
 47. (a) Wilson MA, Choe MC, Spain DA: Fluid resuscitation attenuates early cytokine mRNA expression after peritonitis. *J Trauma* 1996; 41:622–627
 48. (b) Boldt J, Muller M, Heesen M: Influence of different volume therapies and pentoxifylline infusion on circulating adhesion molecules in critically ill patients. *Crit Care Med* 1998; 24:385–391
 49. (c) Zadobilek E, Hackl W, Sporn P, et al: Effect of large volume replacement with balanced electrolyte solutions on extravascular lung water in surgical patients with sepsis syndrome. *Intensive Care Med* 1989; 15:505–510
 50. (c) Powell KR, Sugarman LI, Eskenazi AE, et al: Normalization of plasma arginine vasopressin concentrations when children with meningitis are given maintenance plus replacement fluid therapy. *J Pediatr* 1990; 117:515–522
 51. (c) Pladys P, Wodey E, Betremieux P: Effects of volume expansion on cardiac output in the preterm infant. *Acta Paediatr* 1997; 86: 1241–1245
 52. (c) Lambert HJ, Baylis PH, Coulthard MG: Central-peripheral temperature difference, blood pressure, and arginine vasopressin in preterm neonates undergoing volume expansion. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998; 78:F43–F45
 53. (a) Bressack MA, Morton NS, Hortop J: Group B streptococcal sepsis on the piglet: Effects of fluid therapy on venous return, organ edema, and organ blood flow. *Circ Res* 1987; 61:659–669
 54. (c) Pollard AJ, Britto J, Nadel S, et al: Emergency management of meningococcal disease. *Arch Dis Child* 1999; 80:290–296
 55. (c) Human albumin administration in critically ill patients: Systematic review of randomized controlled trials. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. *BMJ* 1998; 317:235–240
 56. (c) Boldt J, Heesen M, Welters I: Does the type of volume therapy influence endothelial-related coagulation in the critically ill? *Br J Anaesth* 1995; 75:740–746
 57. (c) Lucking SE, Williams TM, Chaten FC: Dependence of oxygen consumption on oxygen delivery in children with hyperdynamic septic shock and low oxygen extraction. *Crit Care Med* 1990; 18:1316–1319
 58. (c) Mink RB, Pollack MM: Effect of blood transfusion on oxygen consumption in pediatric septic shock. *Crit Care Med* 1990; 18:1087–1091
 59. (c) Pulmonary Artery Catheter Consensus Conference: Consensus statement. *Crit Care Med* 1997; 25:910–925
 60. (c) Krafte-Jacobs B, Carver J, Wilkinson JD: Comparison of gastric intramucosal pH and standard perfusional measurements in pediatric septic shock. *Chest* 1995; 108: 220–225
 61. (c) Reynolds EM, Ryan DP, Sheridan RL, et al: Left ventricular failure complicating severe pediatric burn injury. *J Pediatr Surg* 1995; 30:264–269
 62. (a) Barton P, Garcia J, Kouatli A, et al: Hemodynamic effects of i.v. milrinone lactate in pediatric patients with septic shock: A prospective, double-blinded, randomized, placebo-controlled, interventional study. *Chest* 1996; 109:1302–1312
 63. (c) Lindsay CA, Barton P, Lawless S, et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of milrinone lactate in pediatric patients with septic shock. *J Pediatr* 1998; 132: 329–334
 64. (c) Irazusta JE, Pretzlaff RK, Rowin ME: Amrinone in pediatric refractory shock: An open label pharmacodynamic study *Pediatr Crit Care Med* 2001; 2:24–28
 65. (c) Zaritsky A: *Curr Concepts Pediatr Emerg Crit Care* 1998; November
 66. (c) Morrow WR, Murphy DJ Jr, Fisher DJ, et al: Continuous wave Doppler cardiac output: Use in pediatric patients receiving inotropic support. *Pediatr Cardiol* 1988; 9:131–136
 67. (c) Calvo C, Ruza F, Lopez-Herce J, et al: Usefulness of gastric intramucosal pH for monitoring hemodynamic complications in critically ill children. *Intensive Care Med* 1997; 23:1268–1274
 68. (c) Duke T, Butt W, South M: Predictors of mortality and multiple organ failure in children with sepsis. *Intensive Care Med* 1997; 23:684–692
 69. (c) Hatherill M, Tibby SM, Evans R, et al: Gastric tonometry in septic shock. *Arch Dis Child* 1998; 78:155–158
 70. (c) Casado-Flores J, Mora E, Perez-Corral, et al: Prognostic value of gastric intramucosal pH in critically ill children. *Crit Care Med* 1998; 26:1123–1127
 71. (c) Gueugniaud PY, Muchada R, Moussa M, et al: Continuous esophageal aortic blood flow echo-Doppler measurement during general anesthesia in infants. *Can J Anaesth* 1997; 44:745–750
 72. (c) Tibby SM, Hatherill M, Marsh MJ, et al: Clinical validation of cardiac output measurement using femoral artery thermodilution with direct Fick in ventilated children and adults. *Intensive Care Med* 1997 23: 987–991
 73. (c) McLuckie A, Murdoch IA, Marsh MJ, et al: Comparison of pulmonary artery and thermodilution cardiac indices in pediatric intensive care patients. *Acta Paediatr* 1996; 85:336–338
 74. (c) Padbury JF, Agata Y, Baylen BG, et al: Pharmacokinetics of dopamine in critically ill newborn infants. *J Pediatr* 1990; 117: 472–476
 75. (c) Bhatt-Mehta V, Nahata MC, McClelland RE, et al: Dopamine pharmacokinetics in critically ill newborn infants. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 40:593–597
 76. (c) Allen E, Pettigrew A, Frank D, et al: Alterations in dopamine clearance and catechol-O-methyltransferase activity by dopamine infusions in children. *Crit Care Med* 1997; 25:181–189
 77. (c) Outwater KM, Treves ST, Lang P: Renal and hemodynamic effects of dopamine in infants following cardiac surgery. *J Clin Anesth* 1990; 2:253–257
 78. (c) Lobe TE, Paone R, Dent SR: Benefits of high-dose dopamine in experimental neonatal septic shock. *J Surg Res* 1987; 42: 665–674
 79. (c) Seri I, Tulassay T, Kizel J, et al: Cardiovascular response to dopamine in hypotensive preterm neonates with severe hyaline membrane disease. *Eur J Pediatr* 1984; 142: 3–9
 80. (c) Padbury JF, Agata Y, Baylen BG, et al: Dopamine pharmacokinetics in critically ill newborn infants. *J Pediatr* 1987; 110: 293–298
 81. (b) Hentschel R, Hensel, Brune T, et al: Impact on blood pressure and intestinal perfusion of dobutamine or dopamine in hypotensive preterm infants. *Biol Neonate* 1995; 68:318–324
 82. (b) Klarr JM, Faix RG, Pryce CJ: Randomized, blind trial of dopamine versus dobutamine for treatment of hypotension in preterm infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1994; 125:117–122
 83. (c) Meadows D, Edwards JD, Wilkins RG, et al: Reversal of intractable septic shock with

- norepinephrine therapy. *Crit Care Med* 1988; 16:663–666
84. (c) Desjars P, Pinaud M, Potel G, et al: A reappraisal of norepinephrine therapy in human septic shock. *Crit Care Med* 1987; 15:134–137
 85. (c) Gregory JS, Binfiglio NF, Dasta JF, et al: Experience with phenylephrine as a component of the pharmacologic support of septic shock. *Crit Care Med* 1991; 19:1395–1400
 86. (c) Yunge M, Petros A: Angiotensin for septic shock unresponsive to noradrenaline. *Arch Dis Child* 2000; 82:388–389
 87. (c) Rosenzweig EB, Starc TJ, Chen JM, et al: Intravenous arginine-vasopressin in children with vasodilatory shock after cardiac surgery. *Circulation* 1999; 100(19 Suppl): 11182–11186
 88. (b) Doughty L, Carcillo JA, Kaplan S, et al: Plasma nitrite and nitrate concentrations and multiple organ failure in pediatric sepsis. *Crit Care Med* 1998; 26:157–167
 89. (b) Krafte-Jacobs N, Brilli R, Szabo C, et al: Circulating methemoglobin and nitrite/nitrate concentrations as indicators of nitric oxide overproduction in critically ill children with septic shock. *Crit Care Med* 1997; 25:1588–1593
 90. (b) Spack L, Havens PL, Griffith OW, et al: Measurements of total plasma nitrite and nitrate in pediatric patients with systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med* 1997; 25:1071–1078
 91. (b) Duke T, South M, Stewart A: Activation of the L-arginine nitric oxide pathway in severe sepsis. *Arch Dis Child* 1997; 76: 203–209
 92. (b) Uzuner N, Islekel H, Ozkan H, et al: Urinary nitrite excretion in low birthweight neonates with systemic inflammatory response syndrome. *Biol Neonate* 1997; 71: 362–366
 93. (b) Doughty LA, Kaplan SS, Carcillo JA: Inflammatory cytokine and nitric oxide responses in pediatric sepsis and organ failure. *Crit Care Med* 1996; 24:1137–1143
 94. (b) Wong HR, Carcillo JA, Burckart G, et al: Nitric oxide production in critically ill patients. *Arch Dis Child* 1995; 74:482–489
 95. (b) Preiser JC, Reper P, Vlasseler D, et al: Nitric oxide in patient after burn injury. *J Trauma* 1996; 40:368–371
 96. (b) Wong HR, Carcillo JA, Burckart G, et al: Increased serum nitrite and nitrate concentrations in children with sepsis syndrome. *Crit Care Med* 1995; 23:835–842
 97. (a) Grover R, Lopez A, Lorente J, et al: Multi-center, randomized, double blind, placebo-controlled, double blind study of nitric oxide inhibitor 546C88: Effect on survival in patients with septic shock. *Crit Care Med* 1999; 27:A33
 98. (b) Driscoll W, Thutin S, Carrion V, et al: Effect of methylene blue on refractory neonatal hypotension. *J Pediatr* 1996; 129: 904–908
 99. (b) Kim KK, Frankel LR: The need for inotropic support in a subgroup of infants with severe life threatening respiratory syncytial viral infection. *J Invest Med* 1997; 45: 469–473
 100. (b) Jardin F, Eveleigh MC, Gurdjian F, et al: Venous admixture in human septic shock: Comparative effects on blood volume expansion, dopamine infusion and isoproterenol infusion on mismatch of ventilation and pulmonary blood flow in peritonitis. *Circulation* 1979; 60:155–159
 101. (c) Harada K, Tamura M, Ito T, et al: Effects of low-dose dobutamine on left ventricular diastolic filling in children. *Pediatr Cardiol* 1996; 17:220–225
 102. (c) Stopfkuchen H, Schranz D, Huth R, et al: Effects of dobutamine on left ventricular performance in newborns as determined by systolic time intervals. *Eur J Pediatr* 1987; 146:135–139
 103. (c) Stopfkuchen H, Queisser-Luft A, Vogel K: Cardiovascular responses to dobutamine determined by systolic time intervals in preterm infants. *Crit Care Med* 1990; 18: 722–724
 104. (c) Habib DM, Padbury JF, Anas NG, et al: Dobutamine pharmacokinetics and pharmacodynamics in pediatric intensive care patients. *Crit Care Med* 1992; 20:601–608
 105. (c) Berg RA, Donnerstein RL, Padbury JF: Dobutamine infusions in stable, critically ill children: Pharmacokinetics and hemodynamic actions. *Crit Care Med* 1993; 21: 678–686
 106. (c) Martinez AM, Padbury JF, Thio S: Dobutamine pharmacokinetics and pharmacodynamics and cardiovascular responses in critically ill neonates. *Pediatrics* 1992; 89: 47–51
 107. (c) Perkin RM, Levin DL, Webb R, et al: Dobutamine: A hemodynamic evaluation in children with shock. *J Pediatr* 1982; 100: 977–983
 108. (c) Goto M, Griffin A: Adjuvant effects of beta-adrenergic drugs on indomethacin treatment of newborn canine endotoxic shock. *J Pediatr Surg* 1991; 26:1156–1160
 109. (c) Lopez SL, Leighton JO, Walther FJ: Supranormal cardiac output in the dopamine- and dobutamine-dependent preterm infant. *Pediatr Cardiol* 1997; 18:292–296
 110. (c) Bollaert PE, Bauer P, Audibert G, et al: Effects of epinephrine on hemodynamics and oxygen metabolism in dopamine-resistant septic shock. *Chest* 1990; 98: 949–953
 111. (b) Meier-Hellman A, Reinhart K, Bredle DC, et al: Epinephrine impairs splanchnic perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 1997; 25:399–404
 112. (c) Bailey JM, Miller BE, Kanter KR, et al: A comparison of the hemodynamic effects of amrinone and sodium nitroprusside in infants after cardiac surgery. *Anesth Analg* 1997; 84:294–298
 113. (c) Laitinen P, Happonen JM, Sairana H, et al: Amrinone vs dopamine-nitroglycerin after reconstructive surgery for complete atrioventricular septal defect. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997; 11:870–874
 114. (c) Sorenson GK, Ramamoorthy C, Lynn AM, et al: Hemodynamic effects of amrinone in children after Fontan surgery. *Anesth Analg* 1996; 82:241–246
 115. (c) Chang AC, Atz AM, Wernovsky G, et al: Milrinone: Systemic and pulmonary hemodynamics effects in neonates after cardiac surgery. *Crit Care Med* 1995; 23:1907–1914
 116. (c) Keeley SR, Bohn DJ: The use of inotropic and afterload-reducing agents in neonates. *Clin Perinatol* 1988; 15:467–489
 117. (c) Butt W, Bohn D, Whyte H: Clinical experience with systemic vasodilator therapy in the newborn infant. *Aust Pediatr J* 1986; 22:117–120
 118. (c) Benitz WE, Rhine WD, Van Meurs KP, et al: Nitrovasodilator therapy for severe respiratory distress syndrome. *J Perinatol* 1996; 16:443–448
 119. (c) Wong AF, McCulloch LM, Sola A: Treatment of peripheral tissue ischemia with topical nitroglycerin ointment in neonates. *J Pediatr* 1992; 121:980–983
 120. (c) Heyderman RS, Klein NJ, Shennan GI, et al: Deficiency of prostacyclin production in meningococcal shock. *Arch Dis Child* 1991; 66:1296–1299
 121. (a) Lauterbach R, Zembala M: Pentoxifylline reduces plasma tumor necrosis factor- α concentration in premature infants with sepsis. *Eur J Pediatr* 1996; 155:404–409
 122. (c) Kawczynski P, Piotrowski A: Circulatory and diuretic effects of doxamine infusion in low-birth-weight infants with respiratory failure. *Intensive Care Med* 1996; 22:65–70
 123. (c) Habre W, Beghetti M, Roduit C, et al: Hemodynamic and renal effects of doxamine after cardiac surgery in children. *Anaesth Intensive Care* 1996; 24:435–439
 124. (c) Drop LJ, Laver MB, Robertson NR, et al: Low plasma ionized calcium and response to calcium therapy in critically ill man. *Anesthesiol* 1975; 43:300–306
 125. (c) Cardenas-Rivero N, Chernow B, Stoiko MA, et al: Hypocalcemia in critically ill children. *J Pediatr* 1989; 114:946–951
 126. (c) Hatherill M, Tibby SM, Hilliard T, et al: Adrenal insufficiency in septic shock. *Arch Dis Child* 1999; 80:51–55
 127. (c) Ryan CA: Fatal childhood pneumococcal Waterhouse-Friderichsen syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12:250–251
 128. (d) Kohane DS: Endocrine, mineral, and metabolic disease in pediatric intensive care. In: Textbook of Pediatric Intensive Care. Rogers MC (Ed). Baltimore, Williams and Wilkins, 1996
 129. (c) Matot I, Sprung CL: Corticosteroids in septic shock: Resurrection of the last rites? *Crit Care Med* 1998; 26:627–629
 130. (c) Briegel J, Forst H, Kellermann W, et al: Haemodynamic improvement in refractory septic shock with cortisol replacement therapy. *Intensive Care Med* 1992; 18:318
 131. (c) Moran JL, Chapman MJ, O'Fathartaigh MS, et al: Hypocortisolaemia and adreno-

- cortical responsiveness at onset of septic shock. *Intensive Care Med* 1994; 20: 489–495
132. (d) Todd JK, Ressler M, Caston SA, et al: Corticosteroid therapy for patients with toxic shock syndrome. *JAMA* 1984; 252: 3399–3402
 133. (c) Sonnenschein H, Joos HA: Hydrocortisone treatment of endotoxin shock: Another paradox in pediatrics. *Clin Pediatr* 1970; 9:251–252
 134. (d) McEvoy GK (Ed): The American Hospital Formulary. Bethesda, American Society of Health-System Pharmacists, 1998
 135. (a) Bettendorf M, Schmitt KG, Grulich Henn J, et al: Tri-iodothyronine treatment in children after cardiac surgery a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Lancet* 2000; 356:529–534
 136. (c) Joosten KF, deKleijn ED, Westerndorp J, et al: Endocrine and metabolic responses in children with meningococcal sepsis: Striking differences between survivors and nonsurvivors. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3746–3753
 137. (c) Riordan FA: Admission cortisol and adrenocorticotropin hormone levels in children with meningococcal disease: Evidence of adrenal insufficiency? *Crit Care Med* 1999; 27:2257–2261
 138. (a) Soni A, Pepper GM, Wyrwinski PM, et al: Adrenal insufficiency occurring during septic shock: Incidence, outcome, and relationship to peripheral cytokine levels. *Am J Med* 1995; 98:266–271
 139. (c) Migeon CJ, Kenny FM, Hung W, et al: Study of adrenal function in children with meningitis. *Pediatrics* 1967; 40:163–181
 140. (c) Sonnenschein H, Joos HA: Use and dosage of hydrocortisone in endotoxic shock. *Pediatrics* 1970; 45:720
 141. (c) Hodes HL: Care of the critically ill child: Endotoxic shock. *Pediatrics* 1969; 44: 248–260
 142. (a) Roberts JD Jr, Rinnai JR, Main FC III, et al: Inhaled nitric oxide and persistent pulmonary hypertension of the newborn: The Inhaled Nitric Oxide Study Group. *N Engl J Med* 1997; 336:605–610
 143. (a) Inhaled Nitric Oxide Study Group: Inhaled nitric oxide in full term and nearly full-term infants with hypoxic respiratory failure. *N Engl J Med* 1997; 336:597–604
 144. (c) Wung JT, James LS, Kilchevsky E: Management of infants with severe respiratory failure and persistence of the fetal circulation, without hyperventilation. *Pediatrics* 1985; 76:488–494
 145. (c) Drummond WH, Gregory GA, Heyman MA, et al: The independent effects of hyperventilation, tolazoline, and dopamine on infants with persistent pulmonary hypertension need to be taken into consideration when using these drugs. *J Pediatr* 1981; 98:603–611
 146. (c) Drummond WH: Use of cardiotonic therapy in the management of infants with PPHN. *Clin Perinatol* 1984; 11:715–728
 147. (c) Gouyon JB, Francoise M: Vasodilators in persistent pulmonary hypertension of the newborn: A need for optimal appraisal of efficacy. *Dev Pharmacol Ther* 1992; 19: 62–68
 148. (a) Meadow WL, Meus PJ: Hemodynamic consequences of tolazoline in neonatal group B streptococcal bacteremia: An animal model. *Pediatr Res* 1984; 18:960–965
 149. (c) Sandor GG, Macnab AJ, Akesode FA, et al: Clinical and echocardiographic evidence suggesting afterload reduction as a mechanism of action of tolazoline in neonatal hypoxemia. *Pediatr Cardiol* 1984; 5:93–99
 150. (c) Benitz WE, Malachowski N, Cohen RS, et al: Use of sodium nitroprusside in neonates: Efficacy and safety. *J Pediatr* 1985; 106:102–110
 151. (c) Bartlett RH, Roloff DW, Custer JR, et al: Extracorporeal life support: The University of Michigan experience. *JAMA* 2000; 283: 904–908
 152. (c) Meyer DM, Jessen ME: Results of extracorporeal membrane oxygenation in neonates with sepsis: The Extracorporeal Life Support Organization experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109:419–425
 153. (c) Bernbaum J, Schwartz IP, Gerdes M, et al: Survivors of extracorporeal oxygenation at 1 year of age: The relationship of primary diagnosis with health and neurodevelopmental sequelae. *Pediatrics* 1995; 96(5 Pt 1):907–913
 154. (c) The collaborative UK ECMO (Extracorporeal Membrane Oxygenation) trial: Follow-up to 1 year of age. *Paediatrics* 1998; 101:E1
 155. (c) Meyer DM, Jessen ME: Results of extracorporeal membrane oxygenation in children with sepsis: The Extracorporeal Life Support Organization. *Ann Thorac Surg* 1997; 63:756–761
 156. (c) Goldman AP, Kerr SJ, Butt W: Extracorporeal support for intractable cardiorespiratory failure due to meningococcal disease. *Lancet* 1997; 349:466–469
 157. (c) Beca J, Butt W: Extracorporeal membrane oxygenation for refractory septic shock in children. *Pediatrics* 1994; 93: 726–729
 158. (c) Dalton HJ, Siewers RD, Fuhrman BP, et al: Extracorporeal membrane oxygenation for cardiac rescue in children with severe myocardial dysfunction. *Crit Care Med* 1997; 21:1020–1028
 159. (c) Hallin GW, Simpsom SQ, Crowell RE: Cardiopulmonary manifestations of hantavirus pulmonary syndrome. *Crit Care Med* 1996; 24:252–258
 160. (c) Crowley MR, Katz RW, Kessler R, et al: Successful treatment of adults with hantavirus pulmonary syndrome with ECMO. *Crit Care Med* 1998; 26:409–414
 161. (b) Krovetz JL, Goldbloom S: Hemodynamics in normal children. *Johns Hopkins Med J* 1971; 130:187–195
 162. (c) Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children: 1987.

Task Force on Blood Pressure Control in Children. National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, Maryland. *Pediatrics* 1987; 79:1–25

APPENDIX

This article was prepared by the following authors: American College of Critical Care Medicine Task Force Chairperson, Joseph A. Carcillo, MD (Pittsburgh, PA); American College of Critical Care Medicine Task Force Committee Members, Debbie Bills, RN (Pittsburgh, PA), Desmond J. Bohn, MB, BS (Toronto, Canada), Robert Boxer, MD (Roslyn, NY), Richard Brilli, MD (Cincinnati, OH), Cynthia W. Broner, MD, (Columbus, OH), Juan Casado-Flores, MD (Madrid, Spain), Leticia Castillo, MD (Boston, MA), Gary D. Ceneviva, MD (Hershey, PA), Reuben Cohen, MD, Andrew T. Costarino, MD (Wilmington, DE), Heidi J. Dalton, MD (Washington, DC), Alan L. Davis, MD (Summit, NJ), Lesley A. Doughty, MD (Providence, RI), Michelle Dragotta, RN (Pittsburgh, PA), Alan W. Duncan (Perth, Australia), Elizabeth A. Farrington, PharmD (Durham, NC), Timothy F. Feltes, MD (Columbus, OH), Brett P. Giroir, MD (Dallas, TX), Brahm Goldstein, MD (Portland, OR), Bruce Greenwald, MD (New York, NY), Mark Hall, MD (Columbus, OH), Yong Y. Han (Pittsburgh, PA), Steven E. Haun, MD (Sioux City, SD), Gabriel J. Hauser, MD (Washington, DC), Jan Hazelzet, MD (Rotterdam, The Netherlands), Sabrina Heidemann, MD (Detroit, MI), Lyn Hernan, MD (Buffalo, NY), Ronald B. Hirschl, MD (Ann Arbor, MI), Steven A. Hollenberg, MD (Chicago, IL), Jorge Irazusta, MD (Boston, MA), Brian Jacobs, MD (Cincinnati, OH), Stephen R. Johnson, MD, (Los Angeles, CA), Robert Kanter, MD (Syracuse, NY), Carol King, MD (Buffalo, NY), Erica Kirsch, MD (Dallas, TX), Jacques LaCroix, MD (Montreal, Canada), Stephen A. Lawless, MD (Wilmington, DE), Francis LeClerc, MD (Lille, France), Steven E. Lucking, MD (Hershey, PA), Lucy Lum, MD (Kuala Lumpur, Malaysia), M. Michele Mariscalco, MD (Houston, TX), Professor Jean-Christophe Mercier (Paris, France), Richard B. Mink, MD (Los Angeles, CA), M. Michelle Moss, MD (Little Rock, AR), Daniel A. Notterman, MD (Newark, NJ), William Novotny, MD (Greenville, NC), Kristan M. Outwater, MD (Saginaw, MI), Hector S. Pabon, MD (Brandon, FL), Margaret M. Parker, MD (Stonybrook, NY), J. Alan Paschall, MD (Takoma, WA), Jefferson P. Piva, MD (Porto Alegre, Brazil), Ronald M. Perkin, MD (Greenville, NC),

Francois Proulx, MD (Montreal, Canada), Gerardo Reyes, MD (Oak Lawn, IL), Gustavo Rios, MD (Vina del Mar, Chile), Ricardo Ronco, MD (Santiago, Chile), Cathy H. Rosenthal-Dichter, MN, CCRN (Yorktown, IN), James Royall, MD (Oklahoma City, OK), Billie L. Short, MD (Washington, DC), Rana Rozenfeld, MD (Chicago,

IL), Brian Rudinsky, MD (Chicago, IL), Ashok P. Sarnaik, MD (Detroit, MI), Jorge Sasbon, MD (Buenos Aires, Argentina), Thomas Shanley, MD (Cincinnati, OH), Neil J. Thomas, MD (Hershey, PA), Eduardo Juan Troster, MD (Sao Paulo, Brazil), Shekhar T. Venkataraman, MB, BS (Pittsburgh, PA), R. Scott Watkins, MD

(Pittsburgh, PA), Richard A. Orr, MD (Pittsburgh, PA), Thomas M. Williams, MD (Indianapolis, IN), Hector R. Wong, MD (Cincinnati, OH), Arno Zaritsky, MD (Gainesville, FL), and Jerry J. Zimmerman PhD, MD (Seattle, WA), and American College of Critical Care Medicine Liaison, Alan I. Fields, MD (Houston, TX).

4th World Congress on Pediatric Intensive Care

March 30 — April 3, 2003
Hilton Buenos Aires
Buenos Aires, Argentina

PIC 2003 Congress Secretariat
c/o Events International Meeting Planners
759 Square Victoria, Suite 300
Montréal, Québec H2Y 2J7 Canada
Tel.: (514) 286-0855 • Fax: (514) 286-6066
E-mail: info@eventsintl.com • www.pic2003.com



Pediatric considerations

Margaret M. Parker, MD, FCCM; Jan A. Hazelzet, MD; Joseph A. Carcillo, MD

Objective: In 2003, critical care and infectious disease experts representing 11 international organizations developed management guidelines for other supportive therapies in sepsis that would be of practical use for the bedside clinician, under the auspices of the Surviving Sepsis Campaign, an international effort to increase awareness and to improve outcome in severe sepsis.

Design and Methods: The process included a modified Delphi method, a consensus conference, several subsequent smaller meetings of subgroups and key individuals, teleconferences, and electronic-based discussion among subgroups and among the entire committee. Pediatric representatives attended the various section meetings and workshops to contrast adult and pediatric

management. These are published here as pediatric considerations.

Conclusion: Pediatric considerations included a more likely need for intubation due to low functional residual capacity, more difficult intravenous access, fluid resuscitation based on weight with 40–60 mL/kg or higher needed, decreased cardiac output and increased systemic vascular resistance as the most common hemodynamic profile, greater use of physical examination therapeutic endpoints, the unsettled issue of high-dose steroids for therapy of septic shock, and greater risk of hypoglycemia with aggressive glucose control. (Crit Care Med 2004; 32[Suppl.]:S591–S594)

Due to low functional residual capacity, young infants and neonates with severe sepsis may require early intubation (1). The principles of lung-protective strategies are applied to children as they are to adults. In premature infants, additional attention is paid to avoiding hyperoxemia to prevent retinopathy.

Fluid Resuscitation

Intravenous access for fluid resuscitation and inotrope/vasopressor infusion is more difficult to attain in children than in adults. The American Heart Association has developed pediatric advanced life support guidelines for emergency establishment of intravascular support (2). On the basis of a number of studies, it is accepted that aggressive fluid resuscitation with crystalloids or colloids is of fundamental importance to survival of septic shock in children (3, 4). There is only one randomized, controlled trial comparing the use of colloid with crystalloid resuscitation (dextran, gelatin,

lactated Ringers, or saline) in children with dengue shock (3). All these children survived, regardless of the fluid used, but the longest time to recovery from shock occurred in children who received lactated Ringers. Among patients with the narrowest pulse pressure, there was a suggestion that colloids were more effective than crystalloids in restoring normal pulse pressure. Fluid infusion is best initiated with boluses of 20 mL/kg over 5–10 mins, titrated to clinical monitors of cardiac output, including heart rate, urine output, capillary refill, and level of consciousness. Children normally have a lower blood pressure than adults and can prevent reduction in blood pressure by vasoconstriction and increasing heart rate. Therefore, blood pressure by itself is not a reliable endpoint for assessing the adequacy of resuscitation. However, once hypotension occurs, cardiovascular collapse may soon follow. Hepatomegaly occurs in children who are fluid overloaded and can be a helpful sign of the adequacy of fluid resuscitation. Large fluid deficits typically exist, and initial volume resuscitation usually requires 40–60 mL/kg but can be much higher (4–6).

Vasopressors/Inotropes (Should Only Be Used After Appropriate Volume Resuscitation)

Children with severe sepsis can present with low cardiac output and high

systemic vascular resistance, high cardiac output and low systemic vascular resistance, or low cardiac output and low systemic vascular resistance shock. Depending on which situation exists, inotropic support should be started in the case of fluid refractory shock or a combination of an inotrope together with a vasopressor or a vasodilator. Dopamine is the first choice of support for the pediatric patient with hypotension refractory to fluid resuscitation. The choice of vasoactive agent is determined by the clinical examination. Dopamine-refractory shock may reverse with epinephrine or norepinephrine infusion (6). Pediatric patients with low cardiac output states may benefit from use of dobutamine. The use of vasodilators can reverse shock in pediatric patients who remain hemodynamically unstable with a high systemic vascular resistance state, despite fluid resuscitation and implementation of inotropic support (6, 7). Nitrovasodilators with a very short half-life (nitroprusside or nitroglycerin) are used as first-line therapy for children with epinephrine-resistant low cardiac output and elevated systemic vascular-resistance shock. Inhaled nitric oxide reduced extracorporeal membrane oxygenation use when given to term neonates with persistent pulmonary artery hypertension of the newborn and sepsis in a randomized, controlled trial (8). When pediatric patients remain in a normotensive low cardiac output and high

From the Department of Pediatrics, Stony Brook University, Stony Brook, NY (MMP); the Department of Pediatrics, Erasmus-MC Sophia Children's Hospital, Rotterdam, The Netherlands (JAH); and the Department of Anesthesiology, Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, PA (JAC).

Copyright © 2004 by the Society of Critical Care Medicine and Lippincott Williams & Wilkins

DOI: 10.1097/01.CCM.0000145904.97821.0D

vascular resistance state, despite epinephrine and nitrovasodilator therapy, then the use of a phosphodiesterase inhibitor should be strongly considered (9–11). Pentoxifylline (not available in the United States) improved outcome in premature neonates with sepsis when given for 6 hrs/day for 5 days in a randomized, controlled trial (12).

Therapeutic Endpoints

Therapeutic endpoints are capillary refill of <2 secs, normal pulses with no differential between peripheral and central pulses, warm limbs, urine output of >1 mL·kg⁻¹·hr⁻¹, normal mental status, decreased lactate, and increased base deficit and superior vena cava or mixed venous oxygen saturation of >70%. When employing measurements to assist in identifying acceptable cardiac output in children with systemic arterial hypoxemia such as cyanotic congenital heart disease or severe pulmonary disease, arterial-venous oxygen content difference is a better marker than mixed venous hemoglobin saturation with oxygen. Optimizing preload optimizes cardiac index. As noted above, blood pressure by itself is not a reliable endpoint for resuscitation. If a pulmonary artery catheter is utilized, therapeutic endpoints are cardiac index of >3.3 and <6.0 L·min⁻¹·m⁻² with normal perfusion pressure (mean arterial pressure–central venous pressure) for age. Figure 1 shows a flow diagram summarizing an approach to pediatric septic shock (13).

Steroids

Hydrocortisone therapy should be reserved for use in children with catecholamine resistance and suspected or proven adrenal insufficiency. Patients at risk include children with severe septic shock and purpura (14, 15), children who have previously received steroid therapies for chronic illness, and children with pituitary or adrenal abnormalities. There are no strict definitions, but adrenal insufficiency in the case of catecholamine-resistant septic shock is assumed at a random total cortisol level of <18 µg/dL (496 nmol/L). There is no clear consensus for the role of steroids or best dose of steroids in children with septic shock. A post 30- or 60-min adrenocorticotrophic hormone stimulation test increase in cortisol of ≤9 µg/dL (248 nmol/L) also makes that diagnosis. There are two ran-

domized, controlled trials that used “shock dose” hydrocortisone (25 times higher than the stress dose) in children, both in dengue fever. The results were conflicting (16, 17). Dose recommendations vary from 1–2 mg/kg for stress coverage (based on clinical diagnosis of adrenal insufficiency) to 50 mg/kg for empirical therapy of shock followed by the same dose as a 24-hr infusion.

Protein C and Activated Protein C

Protein C levels in children reach adult values at the age of 3 yrs. This might indicate that the importance of protein C supplementation either as protein C concentrate or as recombinant human activated protein C is even greater in young children than in adults. There has been one dose finding, placebo-controlled study performed using protein C concentrate. This study was not powered to show an effect on mortality, but did show a positive effect on sepsis-induced coagulation disturbances (18, 19). No randomized studies using recombinant human activated protein C have been performed.

Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor

Growth factors or white blood cell transfusions are given to patients with neutropenic sepsis secondary to chemotherapy or white blood cell primary immune deficiency. A randomized, controlled trial showed improved outcomes in neonates with sepsis and an absolute neutrophil count of <1,500/µL (1.5 × 10⁹/L) treated with a 7-day course of granulocyte macrophage colony-stimulating factor (20, 21).

Deep Venous Thrombosis Prophylaxis

Most deep venous thromboses in young children are associated with central venous catheters. Femoral venous catheters are commonly used in children, and central venous catheter-associated deep venous thrombosis occurs in approximately 25% of children with a femoral central venous catheter. There are no data on use of heparin prophylaxis to prevent deep venous thrombosis in children.

Stress Ulcer Prophylaxis

No studies have been performed in children analyzing the effect of stress ul-

cer prophylaxis. Studies have shown that the rate of clinically important gastrointestinal bleeding in children occurs at rates similar to adults (22, 23). As in adults, coagulopathy and mechanical ventilation are risk factors for clinically important gastrointestinal bleeding. Stress ulcer prophylaxis strategy is commonly used in mechanically ventilated children, usually with H₂ blockers. Its effect is not known.

Renal Replacement Therapy

Continuous venovenous hemofiltration may be clinically useful in children with anuria/severe oliguria and fluid overload, but no large randomized, controlled trials have been performed.

Glycemic Control

In general, infants are at risk for developing hypoglycemia when they depend on intravenous fluids. This means that a glucose intake of 4–6 mg·kg⁻¹·min⁻¹ or maintenance fluid intake with 10% glucose in 0.45% NaCl is advised. There are no studies in pediatric patients analyzing the effect of rigid glycemic control using insulin. This should only be done with frequent glucose monitoring in view of the risks for hypoglycemia.

Sedation/Analgesia

Appropriate sedation and analgesia for children who are mechanically ventilated is the standard of care, although there are no data supporting any particular drugs or drug regimens.

Blood Products

In the absence of data, it is reasonable to maintain hemoglobin concentration within the normal range for age in children with severe sepsis and septic shock (≥10 g/dL [100 g/L]).

Intravenous Immunoglobulin

Polyclonal intravenous immunoglobulin has been reported to reduce mortality and is a promising adjuvant in the treatment of sepsis and septic shock. In children, however, all the trials have been small, and the totality of the evidence is insufficient to support a robust conclusion of benefit. Adjunctive therapy with monoclonal intravenous immunoglobulins remains experimental (24).

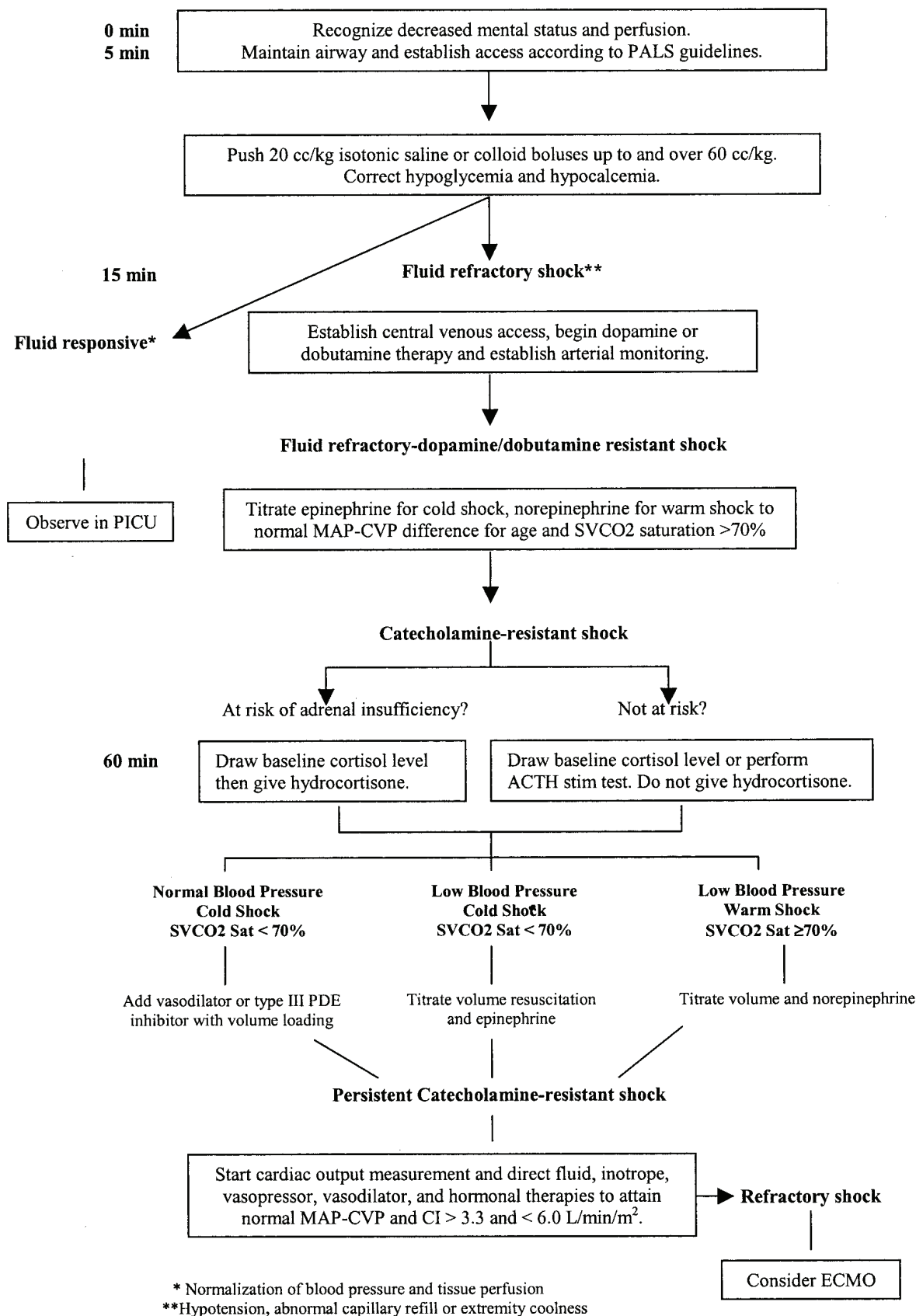


Figure 1. Resuscitation of pediatric septic shock. Adapted with permission from Carcillo et al (13). PALS, pediatric advanced life support; PICU, pediatric intensive care unit; MAP-CVP, mean arterial pressure–central venous pressure; ACTH stim, adrenocorticotrophic hormone stimulation; PDE, phosphodiesterase; CI, cardiac index; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation.

Extracorporeal Membrane Oxygenation

Extracorporeal membrane oxygenation has been used in septic shock in children, but its effect is not clear. Survival from refractory shock or respiratory failure associated with sepsis is 80% in neonates and 50% in children. There is one study analyzing 12 patients with meningococcal sepsis on extracorporeal membrane oxygenation; 8 of 12 patients survived, with six leading functionally normal lives at a median of 1 yr (range, 4 months to 4 yrs) of follow-up. Children with sepsis on extracorporeal membrane oxygenation do not perform worse than children without sepsis at long-term follow-up (25, 26).

REFERENCES

- Pollard AJ, Britto J, Nadel S, et al: Emergency management of meningococcal disease. *Arch Dis Child* 1999; 80:290–296
- Kanter RK, Zimmerman JJ, Strauss RH, et al: Pediatric emergency intravenous access: Evaluation of a protocol. *Am J Dis Child* 1986; 140:132–134
- Ngo NT, Cao XT, Kneen R, et al: Acute management of dengue shock syndrome: A randomized double-blind comparison of 4 intravenous fluid regimens in the first hour. *Clin Infect Dis* 2001; 32:204–213
- Carcillo JA, Davis AL, Zaritsky A: Role of early fluid resuscitation in pediatric septic shock. *JAMA* 1991; 266:1242–1245
- Powell KR, Sugarman LI, Eskenazi AE, et al: Normalization of plasma arginine vasopressin concentrations when children with meningitis are given maintenance plus replacement fluid therapy. *J Pediatr* 1991; 117: 515–522
- Ceneviva G, Paschall JA, Maffei F, et al: Hemodynamic support in fluid-refractory pediatric septic shock. *Pediatrics* 1998; 102:e19
- Keeley SR, Bohn DJ: The use of inotropic and afterload-reducing agents in neonates. *Clin Perinatol* 1988; 15:467–489
- Roberts JD Jr, Fineman JR, Morin FC III, et al: Inhaled nitric oxide and persistent pulmonary hypertension of the newborn: Inhaled Nitric Oxide Study Group. *N Engl J Med* 1997; 336:605–610
- Barton P, Garcia J, Kouatli A, et al: Hemodynamic effects of i.v. milrinone lactate in pediatric patients with septic shock: A prospective, double-blinded, randomized, placebo-controlled, interventional study. *Chest* 1996; 109:1302–1312
- Lindsay CA, Barton P, Lawless S, et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of milrinone lactate in pediatric patients with septic shock. *J Pediatr* 1998; 132:329–334
- Irazusta JE, Pretzlaff RK, Rowin ME: Amrinone in pediatric refractory septic shock: An open-label pharmacodynamic study. *Pediatr Crit Care Med* 2001; 2:24–28
- Lauterbach R, Pawlik D, Kowalczyk D, et al: Effect of the immunomodulating agent, pentoxifylline, in the treatment of sepsis in prematurely delivered infants: A placebo-controlled, double-blind trial. *Crit Care Med* 1999; 27:807–814
- Carcillo JA, Fields AI: Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock: American College of Critical Care Medicine Task Force Committee Members. *Crit Care Med* 2002; 30:1365–1378
- De Kleijn ED, Joosten KF, Van Rijn B, et al: Low serum cortisol in combination with high adrenocorticotrophic hormone concentrations are associated with poor outcome in children with severe meningococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21:330–336
- Riordan FA, Thomson AP, Ratcliffe JM, et al: Admission cortisol and adrenocorticotrophic hormone levels in children with meningococcal disease: Evidence of adrenal insufficiency? *Crit Care Med* 1999; 27:2257–2261
- Min M, U T, Aye M, et al: Hydrocortisone in the management of dengue shock syndrome. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1975; 6:573–579
- Sumarmo, Talogo W, Asrin A, et al: Failure of hydrocortisone to affect outcome in dengue shock syndrome. *Pediatrics* 1982; 69:45–49
- Hazelzet JA, de Kleijn ED, de Groot R: Endothelial protein C activation in meningococcal sepsis. *N Engl J Med* 2001; 345: 1776–1777
- de Kleijn ED, de Groot R, Hack CE, et al: Activation of protein C following infusion of protein C concentrate in children with severe meningococcal sepsis and purpura fulminans: A randomized, double-blinded, placebo-controlled, dose-finding study. *Crit Care Med* 2003; 31:1839–1847
- Bilgin K, Yaramis A, Haspolat K, et al: A randomized trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in neonates with sepsis and neutropenia. *Pediatrics* 2001; 107: 36–41
- La Gamma EF, De Castro MH: What is the rationale for the use of granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors in the neonatal intensive care unit? *Acta Paediatr Suppl* 2002; 91:109–116
- Chaïbou M, Tucci M, Dugas MA, et al: Clinically significant upper gastrointestinal bleeding acquired in a pediatric intensive care unit: A prospective study. *Pediatrics* 1998; 102:933–938
- Gauvin F, Dugas M, Chaïbou M, et al: The impact of clinically significant upper gastrointestinal bleeding in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 2001; 2:294–298
- Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF, et al: Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 1:CD001090
- Meyer DM, Jessen ME: Results of extracorporeal membrane oxygenation in children with sepsis: The Extracorporeal Life Support Organization. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 756–761
- Goldman AP, Kerr SJ, Butt W, et al: Extracorporeal support for intractable cardiorespiratory failure due to meningococcal disease. *Lancet* 1997; 349:466–469

Vasopressor and inotropic support in septic shock: An evidence-based review

Richard J. Beale, MBBS; Steven M. Hollenberg, MD, FCCM; Jean-Louis Vincent, MD, PhD, FCCM; Joseph E. Parrillo, MD, FCCM

Objective: In 2003, critical care and infectious disease experts representing 11 international organizations developed management guidelines for vasopressor and inotropic support in septic shock that would be of practical use for the bedside clinician, under the auspices of the Surviving Sepsis Campaign, an international effort to increase awareness and to improve outcome in severe sepsis.

Design: The process included a modified Delphi method, a consensus conference, several subsequent smaller meetings of subgroups and key individuals, teleconferences, and electronic-based discussion among subgroups and among the entire committee.

Methods: The modified Delphi methodology used for grading recommendations built on a 2001 publication sponsored by the International Sepsis Forum. We undertook a systematic review of the literature graded along five levels to create recommendation grades from A to E, with A being the highest grade. Pediatric

considerations to contrast adult and pediatric management are in the article by Parker et al. on p. S591.

Conclusion: An arterial catheter should be placed as soon as possible in patients with septic shock. Vasopressors are indicated to maintain mean arterial pressure of <65 mm Hg, both during and following adequate fluid resuscitation. Norepinephrine or dopamine are the vasopressors of choice in the treatment of septic shock. Norepinephrine may be combined with dobutamine when cardiac output is being measured. Epinephrine, phenylephrine, and vasopressin are not recommended as first-line agents in the treatment of septic shock. Vasopressin may be considered for salvage therapy. Low-dose dopamine is not recommended for the purpose of renal protection. Dobutamine is recommended as the agent of choice to increase cardiac output but should not be used for the purpose of increasing cardiac output above physiologic levels. (Crit Care Med 2004; 32[Suppl.]:S455–S465)

Shock may be defined as an impairment of the normal relationship between oxygen demand and oxygen supply. As a consequence, there are detrimental alterations in tissue perfusion, resulting in a reduction in the delivery of oxygen and other nutrients to tissue beds and causing cellular and then organ dysfunction. In hypovolemic, cardiogenic, and obstructive forms of shock, the primary defect is a fall in cardiac output, leading to hypoperfusion, hypotension, and anaerobic metabolism. In septic shock, however, there is a complex interaction between pathologic vasodilatation, relative and absolute hypovolemia, direct myocardial depression, and altered blood flow distribution, which occur as a consequence of the inflammatory response to infection. Even after the restoration of circulating

volume, maldistribution of a normal or increased cardiac output typically persists as a consequence of microvascular abnormalities. In addition, cellular and organ injury also occur as direct consequences of the inflammatory response in sepsis and as a consequence of hypoperfusion.

Making recommendations about the choice of individual vasopressor agents in septic shock is made difficult by the paucity of controlled trials and by the clinical reality that agents are frequently used in combination. In modern practice, norepinephrine and dopamine are the vasopressors used most frequently, although dopamine has more marked inotropic effects. The relatively small inotropic effect of norepinephrine, and concerns about regional blood flow, mean that it is frequently used in combination with dobutamine. Epinephrine may also be used as an alternative and, again, combines vasopressor and inotropic effects. Phenylephrine, which has virtually only vasopressor actions, is also sometimes used. Dopamine and epinephrine in particular have important metabolic and endocrine effects that may complicate their use and be potentially detrimental. This review of

the literature enables recommendations to be established and graded according to the strength of the available evidence.

End Points of Resuscitation and Monitoring in Septic Shock

The complexity of the pathophysiology and the limitations of routinely used hemodynamic monitoring techniques have made defining the end points of hemodynamic management of sepsis difficult. Nevertheless, the available literature does provide important guidance as to a basic approach to the use of vasopressors and inotropes in sepsis, although this will undoubtedly change as our understanding improves further. Septic shock is characterized by hypotension, which in adults generally refers to a mean arterial pressure below 65–70 mm Hg, and altered tissue perfusion. Poor tissue perfusion may be manifest clinically by reduced capillary refill, oliguria, and altered sensorium. Some caution is necessary in interpreting these signs, however, because signs of peripheral vasoconstriction may be absent in some patients who may seem

From Guy's and St. Thomas' NHS Foundation Trust, London, UK (RJB, SMH, JEP); Klinik für Anaesthesie, Operative Intensivmedizin und Schmerztherapie, Vivantes-Klinikum Neukölln, Berlin, Germany (J-LV).

Copyright © 2004 by the Society of Critical Care Medicine and Lippincott Williams & Wilkins

DOI: 10.1097/01.CCM.0000142909.86238.B1

deceptively well in the early phases of severe sepsis.

Other global markers of tissue perfusion that are used clinically include the acid-base status (base excess and blood lactate) and the mixed venous or central venous oxygen saturations. The adequacy of regional perfusion is usually assessed by evaluating indices of specific organ function, although none of these alone has been validated as a reliable indicator of adequate resuscitation. These include coagulation abnormalities (disseminated intravascular coagulation); altered renal function with increased blood urea nitrogen and creatinine; altered liver parenchymal function with increased serum levels of transaminases, lactate dehydrogenase, and bilirubin; and altered gut perfusion, manifest by ileus and malabsorption. A number of approaches may be employed to monitor the hemodynamic and perfusion status of patients with septic shock. The variables measured provide potential end points for the resuscitation process and information about the progress of the patient in response to treatment.

Arterial Blood Pressure. Because hypotension is a primary feature of septic shock and improving blood pressure is frequently a therapeutic goal, accurate and continuous measurement of blood pressure is essential. It is therefore customary to use an arterial catheter to enable continuous invasive blood pressure monitoring. The radial artery is the site most frequently chosen, but the femoral artery is also often used. It is important to note that there may be marked differences in the blood pressure recordings at the two sites, especially in patients who are in shock, receiving vasopressors, and still hypovolemic.

Intravascular Volume Status. Adequate fluid resuscitation is a fundamental aspect of the hemodynamic management of patients with septic shock. Ideally, this should be achieved before vasopressors and inotropes are used, although it is frequently necessary to employ vasopressors early as an emergency measure in patients with severe shock. In fluid-responsive hearts, in which the Frank-Starling mechanism is intact, fluid administration increases preload and therefore stroke volume and cardiac output. Depending on the degree of vasodilatation, there may also be an increase in blood pressure. There are a number of approaches to monitoring intravascular filling that are employed currently. These

include the use of traditional cardiac filling pressures (central venous pressure and pulmonary artery occlusion pressure), which are limited by errors in routine measurement, the confounding effects of mechanical ventilation, and uncertainties about the compliance of the left ventricle. Alternatives employed with increasing frequency in modern practice include central blood volume measurements using the transpulmonary indicator dilution technique and analysis of patterns of dynamic changes in the arterial waveform in response to mechanical ventilation (systolic pressure variation, stroke volume variation) as a predictor of volume responsiveness. This issue is addressed in more detail in the section on fluid resuscitation.

Cardiac Output. Cardiac output is frequently measured in patients with septic shock, both as a guide to the adequacy of resuscitation and to allow calculation of oxygen transport variables. It is also useful diagnostically in confirming the typical hyperdynamic picture of septic shock, although this is not always present, especially if the patient is still hypovolemic or has co-existing cardiac disease.

Mixed Venous Oxygen Saturation and Central Venous Oxygen Saturation. Mixed venous oxygen saturation ($\text{S}\bar{\text{V}}\text{O}_2$) can be measured in patients with a pulmonary artery catheter in place. $\text{S}\bar{\text{V}}\text{O}_2$ is dependent on cardiac output, oxygen demand, hemoglobin, and arterial oxygen saturation. The normal $\text{S}\bar{\text{V}}\text{O}_2$ value is 70–75% in critically ill patients but can be elevated in septic patients due to maldistribution of blood flow. Frequently, however, it may be low or even normal, and the value must be interpreted carefully in the context of the wider hemodynamic picture. Nevertheless, it is useful to measure $\text{S}\bar{\text{V}}\text{O}_2$ because if cardiac output becomes inadequate, $\text{S}\bar{\text{V}}\text{O}_2$ decreases. Moreover, if $\text{S}\bar{\text{V}}\text{O}_2$ remains low even though other end points of resuscitation have been corrected, this suggests increased oxygen extraction and therefore potentially incomplete resuscitation. Ronco et al. (1) studied terminally ill patients in whom treatment was withdrawn; $\text{S}\bar{\text{V}}\text{O}_2$ decreased dramatically before oxygen consumption started to fall, indicating that oxygen extraction capabilities are not necessarily profoundly altered even in patients in the final stage of the disease process. Hence, $\text{S}\bar{\text{V}}\text{O}_2$, if normal or high, does not necessarily indicate adequate resuscitation, whereas a low $\text{S}\bar{\text{V}}\text{O}_2$ should prompt rapid intervention to increase ox-

xygen delivery to the tissues. The advent of continuous $\text{S}\bar{\text{V}}\text{O}_2$ monitoring using fiber-optic pulmonary artery catheters has greatly increased the value of this variable as a real-time monitor, so long as the systems are recalibrated appropriately.

Central venous oxygen saturation is becoming increasingly popular as an alternative to $\text{S}\bar{\text{V}}\text{O}_2$ because the measurement provides a clinically useful approximation to $\text{S}\bar{\text{V}}\text{O}_2$ and can be obtained from a central venous catheter without the need for pulmonary artery catheterization. In a recent study in patients with severe sepsis presenting to the emergency department, Rivers et al. (2) randomized 263 patients with severe sepsis or septic shock to receive either standard resuscitation or early goal-directed therapy for the first 6 hrs after admission. Central venous oxygen saturation was used as an intrinsic part of the early goal-directed therapy protocol, targeting a value of 70%. The mortality in the early goal-directed therapy group was 30.5% compared with 46.5% in the standard care group ($p = .009$).

Blood Lactate Levels. Hyperlactatemia (>2 mEq/L) is typically present in patients with septic shock and may be secondary to anaerobic metabolism due to hypoperfusion. However, the interpretation of blood lactate levels in septic patients is not always straightforward. Experimental studies have not always been able to show a reduction in high-energy phosphate levels in animal models of sepsis (3). The differences between studies may be related to the severity of the septic model, with more severe sepsis being associated with depletion of adenosine triphosphate, despite maintenance of systemic oxygen delivery and tissue oxygenation. Also, measurements of tissue PO_2 in septic patients have not demonstrated tissue hypoxia in the presence of lactic acidosis (4). However, if inhomogeneity in blood flow distribution is a real phenomenon, it is likely that cell hypoperfusion also exists with ischemia/reperfusion. A number of studies have suggested that elevated lactate levels may result from cellular metabolic failure rather than from global hypoperfusion in sepsis. Some organs may produce more lactate than others, in particular, the lungs in acute lung injury or acute respiratory distress syndrome (5, 6). Elevated lactate levels can also result from decreased clearance by the liver, and patients with septic shock may have a more severe liver injury than conventional liver function

tests may suggest (7). Nonetheless, the prognostic value of raised blood lactate levels has been well established in septic shock patients (8), particularly if the high levels persist (9, 10). It is also of interest to note that blood lactate levels are of greater prognostic value than oxygen-derived variables (11).

Gut Tonometry. The measurement of regional perfusion as a means of detecting inadequate tissue oxygenation has focused on the splanchnic circulation, as the hepatosplanchnic circulation is particularly sensitive to changes in blood flow and oxygenation for several reasons. First, under normal conditions, the gut mucosa receives the majority of total intestinal blood flow. However, in sepsis, there is a redistribution of flow away from the mucosa toward the serosa and muscularis (12), resulting in mucosal hypoxia. Any further reduction in splanchnic flow has a correspondingly greater effect on gut hypoxia. Second, the gut may have a higher critical oxygen delivery threshold than other organs (13). Third, the tip of the villus is supplied by a central arteriole and drained by venules passing away from the tip. A countercurrent exchange mechanism operates in the villus, whereby a base-to-tip Po_2 gradient exists, making the tip particularly sensitive to changes in regional flow and oxygenation. Fourth, constriction of the villus arteriole occurs during sepsis (14), rendering the villus even more sensitive to reductions in blood flow. Fifth, the capillary density at the villus tip is reduced during sepsis (15), impeding the transfer of oxygen. Finally, gut ischemia increases intestinal permeability, which may increase translocation of bacteria or cytokines. This mechanism is frequently suggested as a possible trigger or "motor" of the sepsis response and multiple organ failure, and recent work has suggested that the lymphatic drainage of the gut may be an important route by which inflammatory mediators released by injured gut reach the systemic circulation (16).

Gastric tonometry has been proposed as a method to assess regional perfusion in the gut by measuring intragastric ΔPCO_2 . Originally, the PCO_2 value was used, together with the arterial bicarbonate, to calculate gastric intramucosal pH (pHi), but arterial bicarbonate represents global conditions, is nonspecific, and is measured only intermittently. Consequently, pHi measurement has become obsolete, and the change in the PCO_2 signal itself is considered more representa-

tive of conditions in the gut. Gastric mucosal PCO_2 is influenced directly by systemic arterial PCO_2 , and some clinicians have proposed using the gastric-arterial PCO_2 difference as the primary tonometric variable of interest (17). Even this measure is not a simple measure of gastric mucosal hypoxia because either anaerobic metabolism, decreased gastric blood flow in the absence of anaerobic metabolism, or a combination of the two can increase gastric mucosal PCO_2 (17). An early trial suggested that tonometry-derived variables might be useful in guiding therapy (18), but these findings were not confirmed recently (19), and many investigators have emphasized the limited sensitivity and specificity of these measurements. Various vasoactive agents have been shown to have divergent effects on gastric PCO_2 and pHi that are neither consistent nor predictable (20). Perhaps most problematic, tonometric PCO_2 measurement is confounded by enteral feeding, which is often started relatively early in modern intensive care practice. Taken together, these limitations make gastric tonometry of interest largely as a research tool rather than as a useful clinical monitor for routine use.

Sublingual Capnometry. Sublingual capnometry is a new technique just beginning the process of clinical evaluation. It is based on the principle that reduced perfusion leading to an increase in tissue PCO_2 occurs in areas of the gastrointestinal tract other than just the stomach, including the readily accessible sublingual mucosa (21). The device itself uses a PCO_2 -sensitive optode placed under the tongue to detect changes in the local CO_2 tension. Recently, in an observational study of 54 unstable critically ill patients, of whom 21 had either severe sepsis or septic shock and 27 died, Marik and Bankov (22) demonstrated that the initial sublingual PCO_2 - PCO_2 gap was the best predictor of outcome ($p = .0004$), followed by the initial sublingual PCO_2 reading itself ($p = .004$). The area under the receiver operating characteristic curve for the sublingual PCO_2 - PCO_2 gap was 0.75, and the best threshold for discriminating between survivors and nonsurvivors was a gap of <25 mm Hg. Data were obtained at admission (after insertion of a pulmonary artery catheter), at 4 hrs, and at 8 hrs, and there were no differences between either blood lactate or SVO_2 between survivors and nonsurvivors during this period. Clearly, although initial re-

ports are encouraging, much more experience is required to establish whether this technique will have a role as a routine clinical monitor in the future.

Question: Is it recommended to monitor arterial blood pressure continuously in septic shock by using an arterial catheter?

Yes; Grade E

Recommendations: All patients with septic shock requiring vasopressors should have an arterial catheter placed as soon as practical if resources are available.

Grade E

Rationale: In shock states, measurement of blood pressure using a cuff is commonly inaccurate, whereas use of an arterial catheter provides a more accurate and reproducible measurement of arterial pressure. Monitoring using these catheters also allows beat-to-beat analysis so that decisions regarding therapy can be based on immediate blood pressure information (23). Placement of an arterial catheter in the emergency department is typically not possible or practical. It is important to appreciate the complications of arterial catheter placement, which include hemorrhage and damage to arterial vessels.

Question: Does vasopressor support improve outcome from septic shock?

Yes; Grade E

Recommendations: When an appropriate fluid challenge fails to restore an adequate arterial pressure and organ perfusion, therapy with vasopressor agents should be started. Vasopressor therapy may also be required transiently to sustain life and maintain perfusion in the face of life-threatening hypotension, even when hypovolemia has not been resolved.

Grade E

Rationale: Adequate fluid resuscitation is a prerequisite for the successful and appropriate use of either vasopressors or inotropes in patients with septic shock, and in general, the end points of fluid resuscitation are the same as those for the use of pharmacologic hemodynamic support. Sometimes, fluid resuscitation alone may suffice. The choice of fluid remains a matter of debate, but patients with septic shock can be successfully resuscitated with either crystalloid or colloid, or a combination of both. It is also

necessary to maintain a minimum hemoglobin concentration to ensure adequate blood oxygen carriage and oxygen dispatch to the tissues. These aspects of the management of the patient with septic shock are discussed in detail elsewhere.

Four agents with vasopressor activity are commonly used in the treatment of patients with septic shock. These are dopamine, norepinephrine, epinephrine, and phenylephrine. More recently, there has been an increasing trend to use low-dose hydrocortisone as an adjunct to vasopressor therapy, especially in patients who exhibit a poor response to the primary vasopressor agent. The other recent change in practice is the increasing interest in the possible role of vasopressin as an alternative vasopressor agent in patients with septic shock.

Although all the vasopressor agents mentioned generally result in an increase in blood pressure, concerns remain in clinical practice about their potentially inappropriate or detrimental use. The most obvious of these relates to the inadequately volume-resuscitated patient, in whom vasopressor use may worsen already inadequate organ perfusion. Even when volume resuscitation has been performed, discussion continues as to whether vasopressor agents may raise blood pressure at the expense of the perfusion of vulnerable organs, most particularly, the kidneys and the gut. A further concern relates to the possibility that overenthusiastic use, especially if an unnecessarily high blood pressure is targeted, may increase left ventricular work to an unsustainable degree and so worsen cardiac output and end-organ perfusion. Although this is much more likely to occur in patients with cardiogenic shock, cardiac depression is a feature of severe sepsis, and a number of patients presenting with septic shock may already have significant underlying cardiac disease.

The precise level of mean arterial pressure to aim for is not certain and is likely to vary between individual patients. In animal studies, a mean arterial pressure of <60 mm Hg is associated with compromised autoregulation in the coronary, renal, and central nervous system vascular beds, and blood flow may be reduced. Some patients, however, especially the elderly, may require higher blood pressures to maintain adequate organ perfusion. To address this question specifically, LeDoux et al. (24) studied ten patients with septic shock who had been fluid resuscitated to a pulmonary artery occlu-

sion pressure of ≥ 12 mm Hg and were requiring vasopressors to maintain mean arterial pressures of ≥ 60 mm Hg. Norepinephrine infusions were used to raise the blood pressure incrementally from 65 to 75 mm Hg and then to 85 mm Hg, with detailed global and regional hemodynamic and metabolic measurements being taken at each stage. Cardiac index increased from 4.7 ± 0.5 L $\cdot$ min $^{-1}\cdot$ m $^{-2}$ to 5.5 ± 0.5 L $\cdot$ min $^{-1}\cdot$ m $^{-2}$ ($p = .07$), and left ventricular stroke work index increased accordingly ($p = .01$). There were no significant changes in urine output, blood lactate, tonometric P_{CO_2} gap, skin capillary blood flow, or red blood cell velocity and, thus, no suggestion of either harm or benefit from the maneuver. Although fascinating, the wider applicability of these results is limited by the small number of patients and the short-term nature of the norepinephrine infusion. Nevertheless, it further reinforces the need to assess perfusion in patients on an individualized basis by a combination of the methods outlined previously.

Question: Is the combination of norepinephrine and dobutamine superior to dopamine in the treatment of septic shock?

Uncertain; Grade D

Recommendations: Either norepinephrine or dopamine (through a central catheter as soon as possible) is the first-choice vasopressor agent to correct hypotension in septic shock.

Grade D

Rationale: The effects of dopamine on cellular oxygen supply in the gut remain incompletely defined, and the effects of norepinephrine alone on splanchnic circulation may be difficult to predict. The combination of norepinephrine and dobutamine seems to be more predictable and more appropriate to the goals of septic shock therapy than norepinephrine alone. Dopamine is the natural precursor of norepinephrine and epinephrine, and it possesses several dose-dependent pharmacologic effects. Generally, at doses of <5 μ g $\cdot$ kg $^{-1}\cdot$ min $^{-1}$, dopamine stimulates dopaminergic DA1 receptors in the renal, mesenteric, and coronary beds, resulting in vasodilation. Infusion of low doses of dopamine causes an increase in glomerular filtration rate, renal blood flow, and sodium excretion. At doses of 5–10 μ g $\cdot$ kg $^{-1}\cdot$ min $^{-1}$, β -adrenergic effects become predominant, resulting in an increase in cardiac contractility and heart

rate. Dopamine also causes the release of norepinephrine from nerve terminals, contributing to its cardiac effects. At higher doses (>10 μ g $\cdot$ kg $^{-1}\cdot$ min $^{-1}$), α -adrenergic effects predominate, leading to arterial vasoconstriction and an increase in blood pressure.

The systemic hemodynamic effects of dopamine in patients with septic shock are well established. Dopamine increases mean arterial pressure primarily by increasing cardiac index with minimal effects on systemic vascular resistance. The increase in cardiac index is due to an increase in stroke volume and, to a lesser extent, to increased heart rate (25–36). Patients receiving dopamine at rates of >20 μ g $\cdot$ kg $^{-1}\cdot$ min $^{-1}$ show increases in right heart pressures and in heart rate, and therefore, doses should not usually exceed 20 μ g $\cdot$ kg $^{-1}\cdot$ min $^{-1}$, at least not without adequate hemodynamic monitoring.

Splanchnic perfusion and the integrity of the gut mucosa may play an important role in the pathogenesis of multiple organ failure. The effect of dopamine on gastric tonometric and splanchnic variables has been evaluated with mixed results. At low doses, dopamine increases splanchnic oxygen delivery by 65% but splanchnic oxygen consumption by only 16%. Despite this, dopamine may decrease pHi, perhaps by a direct effect on the gastric mucosal cell. The effects of dopamine on cellular oxygen supply in the gut remain incompletely defined. Ruokonen et al. (33) and Meier-Hellmann et al. (36) have documented that dopamine increases splanchnic blood flow. Nevieri et al. (37) reported that dopamine is associated with a reduction in gastric mucosal blood flow; there were changes in gastric P_{CO_2} , gastric-arterial P_{CO_2} difference, and calculated pHi. They (37) concluded that they could not determine whether the reduction in gastric mucosal blood flow was critical because there were no changes in the acid-base variables of the patients. More recently, Jakob et al. (38) demonstrated that dopamine increased splanchnic blood flow in septic patients but that this did not correlate with changes in monoethylglycinexylidide formation (the cytochrome P450-dependent conversion of lidocaine to monoethylglycinexylidide in the liver). The same group also demonstrated that the dopamine infusion resulted in a decrease in splanchnic oxygen consumption, despite the increase in blood flow. They then performed a *post hoc* compar-

ison with septic patients receiving dobutamine infusions, in whom splanchnic blood flow also increased, but without any change in splanchnic oxygen consumption, leading the authors to conclude that dopamine resulted in an impairment of hepatosplanchnic metabolism that may be detrimental (39).

In contrast, De Backer et al. (40) compared the effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on measures of splanchnic perfusion in ten patients with a moderate degree of septic shock. The gradient between mixed-venous and hepatic-venous oxygen saturations was lower with dopamine, although there were no other significant differences, leading to the authors to conclude that overall effects of all three drugs were similar in the small study group, although, if anything, dopamine had the most beneficial profile of effects on splanchnic circulation.

Recent studies have shown that dopamine may alter the inflammatory response in septic shock by decreasing the release of a number of hormones, including prolactin (41). Other potentially harmful endocrine effects have been demonstrated in trauma patients (42–45). In a study of 12 stable mechanically ventilated patients, Dive et al. (46) used intestinal manometry to demonstrate that dopamine infused at $4 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ resulted in impaired gastroduodenal motility. Concerns remain that these and other poorly understood biological effects of dopamine might potentially have harmful effects in patients with septic shock.

Norepinephrine is a potent α -adrenergic agonist with some β -adrenergic agonist effects. The effects of norepinephrine have been examined in a number of studies on patients with septic shock. In open-label trials, norepinephrine has been shown to increase mean arterial pressure in patients with hypotension resistant to fluid resuscitation and dopamine, although the potential that norepinephrine may have negative effects on blood flow in the splanchnic and renal vascular beds, with resultant regional ischemia, has meant that in the past norepinephrine was commonly reserved for use as a last resort, with predictably poor results. However, recent experience with the use of norepinephrine in patients with septic shock suggests that it can successfully increase blood pressure without causing the feared deterioration in organ function. Many studies have given septic patients fluid to correct hy-

povolemia before starting dopamine, with or without dobutamine, titrated to doses of $7\text{--}25 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ to achieve the target blood pressure. Only if this regime failed was norepinephrine added (33, 47–53). In older studies, norepinephrine was added after the use of metaraminol, methoxamine, or isoproterenol (25, 54). A few studies have used norepinephrine as the only adrenergic agent to correct sepsis-induced hemodynamic abnormalities (32, 33, 35, 55, 56). In most studies, the mean dose of norepinephrine was $0.2\text{--}1.3 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, although the initial dose can be as low as $0.01 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ (48), and the highest reported norepinephrine dose was up to $5.0 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ (57). Thus, large doses of the drug can be required in some patients with septic shock, which may be due to adrenergic receptor “down-regulation” in sepsis (58).

Norepinephrine therapy usually causes a statistically and clinically significant increase in mean arterial pressure due to the vasoconstrictive effects, with little change in heart rate or cardiac output, leading to increased systemic vascular resistance. Several studies have demonstrated increases in cardiac output ranging from 10% to 20% and increases in stroke volume index of 10% to 15% (25, 35, 50), which may have been due either to β -receptor agonist effects or to improved cardiac performance as a result of a better coronary perfusion pressure. Other studies, however, have observed no significant changes in either cardiac output or stroke volume index after the use of norepinephrine in the presence of a significant increase in vascular resistance, suggesting that norepinephrine is exerting predominantly α_1 -receptor agonist effects (47–49, 53, 59, 60). Obviously, because cardiac index is either increased or unchanged and mean arterial pressure is consistently increased, left ventricular stroke work index is always statistically increased with norepinephrine. With regard to pulmonary artery occlusion pressure, no clinically significant changes are reported.

Norepinephrine should be used only to restore adequate values of mean arterial blood pressure, which might be regarded as values sufficient to restore urine output (being cognizant of the pre-morbid blood pressure) or toward the lower part of the normal range. Higher values should be avoided during norepinephrine therapy because elevated cardiac afterload may be deleterious, espe-

cially in cases of severe underlying cardiac dysfunction. Mean arterial pressure is a better target for the titration of therapy than systemic vascular resistance due to the methodologic problems of the use of systemic vascular resistance as the sole measurement of peripheral resistance.

Norepinephrine seems to be more effective than dopamine at reversing hypotension in septic shock patients. Martin et al. (32) carried out a study with the most striking findings. They prospectively randomized 32 volume-resuscitated patients with hyperdynamic sepsis syndrome to receive either dopamine ($2.5\text{--}25 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) or norepinephrine ($0.5\text{--}5.0 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) to achieve and maintain normal hemodynamic and oxygen transport variables for at least 6 hrs. If the goals were not achieved with one agent, the other was added. The groups were similar at baseline. Dopamine administration ($10\text{--}25 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) was successful in only 31% of patients (5 of 16), whereas norepinephrine ($0.5\text{--}1.2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) resulted in success in 93% of patients (15 of 16; $p < .001$). Of the 11 patients who did not respond to dopamine, ten responded when norepinephrine was added. In contrast, the one patient who did not respond to norepinephrine failed to respond to dopamine. The survival rate differed between the two groups (59% for norepinephrine vs. 17% for dopamine), although the study was not statistically designed to examine this issue. In a recent larger study from the same group, 97 patients with septic shock were entered into an observational study, in which they were treated in a standardized fashion. After antibiotic treatment, respiratory support, and fluid resuscitation, dopamine ($5\text{--}15 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) was used to support the blood pressure, and dobutamine ($5\text{--}25 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) was added if the SVO_2 was $<70\%$. If hypotension, oliguria, or lactic acidosis persisted, patients then received either high-dose dopamine ($16\text{--}25 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) or norepinephrine ($0.5\text{--}5.0 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$), although this choice was left to the discretion of the individual clinician and was not randomized. If the patients remained in shock, epinephrine could then be added. The results were analyzed statistically with the aim of establishing which aspects of therapy were associated with outcome. Four factors were significantly associated with a poor outcome (pneumonia as the cause of septic shock, organ

system failure index of ≤ 3 , low urine output at study entry, and admission blood lactate level of >4 mmol/L). The only factor that was associated with a favorable outcome was the use of norepinephrine as part of the hemodynamic support of the patient, with these 57 patients having a significantly lower hospital mortality (62% vs. 82%; $p < .001$; relative risk, 0.68; 95% confidence interval, 0.54–0.87) than the 40 patients who received support with high-dose dopamine or epinephrine, or both.

Concern is frequently expressed with regard to the effect of norepinephrine on the kidney. In patients with hypotension and hypovolemia during hemorrhagic shock, for example, norepinephrine and other vasoconstrictor agents may have severe detrimental effects on renal hemodynamics. Despite the improvement in blood pressure, renal blood flow does not increase, and renal vascular resistance continues to rise (61). However, in hyperdynamic septic shock, during which urine flow is believed to decrease mainly as a result of lowered renal glomerular perfusion pressure, the situation is different. In an elegant study in a dog model, Bellomo et al. (62) were able to demonstrate that during endotoxic shock, norepinephrine infused at $0.3 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ resulted in an increase in renal blood flow. Under baseline conditions, however, the effect of norepinephrine was to reduce renal blood flow.

The effects of norepinephrine on renal function in patients with sepsis have been evaluated in four studies. Desjars et al. (59) studied 22 septic shock patients treated with norepinephrine ($0.5\text{--}1.5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) and dopamine ($2\text{--}3 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$). Serum creatinine, blood urea nitrogen, free water clearance, and fractional excretion of sodium decreased significantly, whereas urine output, creatinine clearance, and osmolar clearance increased significantly. In this study (59), six of seven patients considered at risk for developing acute renal failure had improved renal function during norepinephrine treatment, and only one developed nonoliguric acute renal failure requiring dialysis. Martin et al. (56) studied 24 septic shock patients treated with norepinephrine ($1.1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) plus dobutamine ($8\text{--}14 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) plus dopamine ($6\text{--}17 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$). No patient received low-dose dopamine or furosemide. Normalization of systemic hemodynamics was followed by re-establishment of urine flow, decrease in

serum creatinine, and increase in creatinine clearance. Fukuoka et al. (55) studied 15 patients with septic shock treated with norepinephrine ($0.05\text{--}0.24 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$), dopamine ($9 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$), and dobutamine ($5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$). Only patients with a normal serum lactate concentration had an increase in systemic vascular resistance and an increase in urine flow. Creatinine clearance was not affected (18.8 ± 5.5 mL/min before and 20.1 ± 6.6 mL/min after norepinephrine). Patients with elevated serum lactate concentrations had no change in vascular resistance, a decrease in creatinine clearance (32.6 ± 6.4 to 11.9 ± 4.9 mL/min), and required higher doses of furosemide. The authors concluded that the serum lactate concentration may predict which patients will experience potentially adverse renal effects with norepinephrine. However, this study included only a very limited number of patients and is at variance with the findings of other studies (25, 32, 35, 50, 52) in which vascular resistance and urine flow were increased in patients with elevated lactate concentrations (as high as 4.8 ± 1.6 mmol/L) (32). Redl-Wenzl et al. (50) studied 56 patients with septic shock treated with norepinephrine ($0.1\text{--}2.0 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) and dopamine ($2.5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$). During norepinephrine infusion, creatinine clearance increased significantly from 75 ± 37 to 102 ± 43 mL/min after 48 hrs of treatment. The authors concluded that mean arterial pressure could be increased by norepinephrine with a positive effect on organ perfusion and oxygenation.

The effects of norepinephrine on serum lactate concentrations have been assessed in several studies. Four studies assessed changes in serum lactate concentrations over a relatively short period of time (i.e., 1–3 hrs). Hesselvik and Brodin (49) reported unchanged lactate levels during norepinephrine therapy, but the actual values were not given. In the other three studies (33, 35, 52), mean values of serum lactate concentrations did not change over the 1- to 3-hr study period. It should be noted that initial values were not very high ($1.8\text{--}2.3$ mmol/L). Because blood flow tended to improve significantly and lactic acid concentrations decreased (but not significantly) in one study, it is unclear whether sufficient time elapsed between measurements to see a significant norepinephrine-induced

change in serum lactate concentrations. Martin et al. (32) infused norepinephrine into patients with septic shock in whom initial lactate concentrations were elevated (4.8 ± 1.6 mmol/L), and a statistically and clinically significant decrease in lactate levels was observed at the end of the 6-hr study period. Zhou et al. (63) infused dopamine into 16 patients with septic shock and then switched to norepinephrine, epinephrine, and a norepinephrine-dobutamine combination to maintain the same blood pressure in a random fashion. There was a trend toward a lower lactate level with norepinephrine compared with dopamine or epinephrine, and this difference became significant with the norepinephrine-dobutamine combination. Once again, however, the lactate values were already low (all were $<2.6 \pm 2.2$ mmol/L), and the infusion of each drug was for only 120 mins. Norepinephrine thus does not worsen, and may even improve, tissue oxygenation, as assessed by serum lactate levels, in patients with septic shock. Very recently, De Backer et al. (40) compared norepinephrine, epinephrine, and dopamine in patients with moderate and severe septic shock and found no effect of norepinephrine on arterial lactate levels.

The effects of norepinephrine alone on the splanchnic circulation are difficult to predict. The combination of norepinephrine and dobutamine seems to be more predictable and more appropriate to the goals of septic shock therapy than the effects of epinephrine alone. Ruokonen et al. (33) measured splanchnic blood flow and splanchnic oxygen consumption in septic shock patients receiving either norepinephrine ($0.07\text{--}0.23 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) or dopamine ($7.6\text{--}33.8 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) to correct hypotension. With norepinephrine, no overall changes in splanchnic blood flow and splanchnic oxygen consumption or extraction were noted, and in individual patients, its effects on splanchnic blood flow were unpredictable (increased in three patients, decreased in two). Dopamine caused a consistent and statistically significant increase in splanchnic blood flow. Meier-Hellmann et al. (36) studied patients changed from dobutamine to norepinephrine. They observed a significant decrease in hepatic venous oxygen saturation. In another group of patients, they studied the effects of switching from dobutamine plus norepinephrine to the latter drug alone. They observed the previously reported changes in hepatic venous

oxygen saturation together with a decrease in splanchnic blood flow (indocyanine green dye dilution technique) and in cardiac output. Splanchnic oxygen consumption remained unchanged due to a regional increase in oxygen extraction. The decrease in splanchnic blood flow paralleled the decrease in cardiac output. The authors concluded that as long as cardiac output is maintained, treatment with norepinephrine alone has no negative effects on splanchnic tissue oxygenation. This finding was confirmed by Marik and Mohedin (35), who observed a significant increase in pHi (from 7.16 ± 0.07 to 7.23 ± 0.07) over 3 hrs of norepinephrine treatment. During treatment with dopamine, pHi decreased significantly (7.24 ± 0.04 to 7.18 ± 0.05).

Reinelt et al. (64) tested the hypothesis that when dobutamine is added to norepinephrine to obtain a 20% increase in cardiac index in septic shock patients, splanchnic blood flow and oxygen consumption increases and hepatic metabolic activity (hepatic glucose production) improves. Splanchnic blood flow and cardiac index increased in parallel, but there was no effect on splanchnic oxygen consumption, and hepatic glucose production decreased. The conclusion of the authors was that splanchnic oxygen consumption was not dependent on delivery in septic shock patients well resuscitated with norepinephrine. Levy et al. (51) studied the effects of the combination of norepinephrine and dobutamine on gastric tonometric variables in 30 septic shock patients. pHi and gastric Pco_2 gap were normalized within 6 hrs, whereas in epinephrine-treated patients, pHi decreased and gastric Pco_2 gap increased. Changes in the epinephrine group were only transient and were corrected within 24 hrs but could potentially have caused splanchnic ischemia. The authors concluded that the combination of norepinephrine with dobutamine was more predictable than epinephrine. Zhou et al. (63) demonstrated that the combination of norepinephrine and dobutamine was associated with higher pHi values than epinephrine alone in septic patients.

Summarizing the results of studies of norepinephrine, it can be concluded that norepinephrine markedly improves mean arterial pressure and glomerular filtration. This is particularly true in the high-output-low-resistance state of many septic shock patients. After restoration of systemic hemodynamics, urine flow reap-

pears in most patients and renal function improves without the use of low-dose dopamine or furosemide. This fact supports the hypothesis that the renal ischemia observed during hyperdynamic septic shock is not worsened by norepinephrine infusion and even suggests that this drug may be effective in improving renal blood flow and renal vascular resistance. Clinical experience with norepinephrine in septic shock patients suggests that this drug can successfully increase blood pressure without causing deterioration in cardiac index or organ function. Norepinephrine (at doses of $0.01\text{--}3 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) consistently improves hemodynamic variables in the large majority of patients with septic shock. The effects of norepinephrine on oxygen transport variables remain undefined from the available data, but most studies find other clinical variables of peripheral perfusion to be significantly improved. There is some evidence that outcome may be better with norepinephrine than with high-dose dopamine. Unfortunately only one published study was controlled (32), and a prospective, randomized clinical trial is still required to assess whether the use of norepinephrine in septic shock patients affects mortality compared with other vasopressors.

Question: Should low-dose dopamine be routinely administered for renal protection?

No; Grade B

Recommendations: Low-dose dopamine should not be used for renal protection as part of the treatment of severe sepsis.

Grade B

Rationale: Although no prospective, randomized studies have demonstrated a significant improvement in renal function with vasopressors, a number of open-label clinical series support an increase in renal perfusion pressure (47–50, 55, 56, 59, 65, 66). Excessive doses of vasopressors may shift the renal autoregulation curve to the right, necessitating a greater perfusion pressure for a specified renal blood flow. The precise target mean blood pressure level depends on the prearrest blood pressure, but it can be as high as 75 mm Hg (47, 49, 50, 55, 56, 59, 65, 66). However, individual levels should be kept at the minimum needed to reestablish urine flow, and in some patients, this can be achieved with a mean arterial pressure of 60 or 65 mm Hg. Certain patients may

remain oliguric, despite normalization of systemic hemodynamic variables (48, 50, 55, 56, 59). This may be due to the absence of an increase in renal blood flow, a decrease in glomerular perfusion pressure, or because renal failure has become established.

Although in nonseptic conditions combination therapy with the use of low-dose dopamine ($1\text{--}4 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) in addition to norepinephrine in an anesthetized dog model and in healthy volunteers resulted in significantly higher renal blood flow and lower renal vascular resistance (67, 68), such effects have not been conclusively demonstrated in septic shock. The Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group (69) recently performed the only large randomized, clinical trial of the effect of low-dose dopamine on the development of renal failure in a general intensive care unit population of patients with systemic inflammatory response syndrome and early renal dysfunction. A total of 328 patients, including patients with sepsis, were randomized either to receive dopamine at $2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ or placebo, but no protective effect on renal function or other outcomes was found.

Question: Should epinephrine or phenylephrine be administered as firstline vasopressors in septic shock?

No; Grade D

Recommendations: Epinephrine or phenylephrine should not be used as firstline vasopressors as part of the treatment of septic shock. Epinephrine decreases splanchnic blood flow, increases gastric mucosal Pco_2 production, and decreases pHi, suggesting that the drug alters oxygen supply in the splanchnic circulation. Phenylephrine was reported to reduce splanchnic blood flow and oxygen delivery in septic shock patients.

Grade D

Rationale: Epinephrine can increase arterial pressure in patients who fail to respond to fluid administration or other vasopressors, primarily by increasing cardiac index and stroke volume (66, 70–72). Moran et al. (72) reported a linear relationship between epinephrine dose and heart rate, mean arterial pressure, cardiac index, left ventricular stroke work index, and oxygen delivery and consumption. Epinephrine, however, has variable and often detrimental effects on splanchnic blood flow and causes transient de-

creases in pHi and increases in the PCO_2 gap (51, 63, 73). De Backer et al. (40) demonstrated in septic patients with severe shock that epinephrine increased cardiac index when compared with norepinephrine but that splanchnic blood flow was reduced and the mixed-venous-to-hepatic venous oxygenation gradient was increased, although PCO_2 gap remained unchanged, leading these authors to conclude that epinephrine was potentially detrimental.

Epinephrine administration has also been associated with increases in systemic and regional lactate concentrations (51, 71, 74), although the cause of these increases is unclear. As the monitoring periods in all these studies were short, it is unclear whether these increases are a transient phenomenon. In an animal sepsis model, Levy et al. (75) demonstrated that these changes may well be due to a direct effect on carbohydrate metabolism. Other adverse effects of epinephrine include tachyarrhythmias. In summary, epinephrine clearly increases blood pressure and cardiac output in patients unresponsive to other agents. However, because of its potentially negative effects on gastric blood flow and blood lactate concentrations, its use should be limited.

Phenylephrine is a selective α_1 -adrenergic agonist and has been used in septic shock, although there are concerns about its potential to reduce cardiac output and lower heart rate in these patients. Doses of phenylephrine start at $0.5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ and reach a maximum dose of $5\text{--}8 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$. A few studies have evaluated the clinical use of phenylephrine in septic shock (76–78). Reinelt et al. (78) reported reduced splanchnic blood flow and oxygen delivery in six septic shock patients treated with phenylephrine compared with norepinephrine.

Question: Should vasopressin be administered as vasopressor in septic shock when conventional vasopressor therapy fails?

Uncertain; Grade E

Recommendations: Vasopressin use may be considered in patients with refractory shock despite adequate fluid resuscitation and high-dose conventional vasopressors. Pending the outcome of ongoing trials, it is not recommended as a replacement for norepinephrine or dopamine as a first-line agent. If used in adults, it should be administered at infusion rates of 0.01–

0.04 units/min. It may decrease stroke volume.

Grade E

Rationale: There is increasing interest in the possible role of vasopressin as a therapeutic vasopressor in patients with septic shock. Landry et al. (79) reported that patients with severe septic shock had reduced vasopressin levels and demonstrated a marked response to exogenous infusion. Subsequently, there have been several small case series of the use of vasopressin to raise the blood pressure in septic patients (80, 81). Recently, Dunser et al. (82) prospectively randomized 48 patients with vasodilatory shock to receive either norepinephrine or norepinephrine plus vasopressin at 4 units/hr for 48 hrs. Mean arterial pressure, cardiac index, and left ventricular stroke work index were all significantly higher in the vasopressin group. Splanchnic perfusion as assessed by tonometry was better preserved in the vasopressin group, although serum bilirubin levels were also higher and increased significantly during the infusion period. However, in a separate report, the same group described a 30.2% rate (19 of 63 patients) of ischemic skin lesions in patients with septic shock receiving vasopressin infusions (83). Although these preliminary results are fascinating, there is still inadequate understanding as to the mechanisms and potential therapeutic risk/benefit ratio of the use of vasopressin in septic shock. At this stage, vasopressin should only be used as part of properly constructed clinical trials until more information is available.

Question: Is dobutamine the pharmacologic agent of choice to increase cardiac output in the treatment of septic shock?

Yes; Grade E

Recommendations: In patients with low cardiac output despite adequate fluid resuscitation, dobutamine may be used to increase cardiac output. If used in the presence of low blood pressure, it should be combined with vasopressor therapy.

Grade E

Rationale: Although the cardiac index is usually maintained in the volume-resuscitated septic shock patient, cardiac function is impaired (84). Characterized by ventricular dilation, a decreased ejection fraction, an impaired contractile response to volume loading, and a low peak

systolic pressure/end-systolic volume (85, 86), the mechanism of the myocardial dysfunction is complex. Coronary blood flow is usually normal, and there is no net lactate production across the coronary vascular bed, so myocardial ischemia is not implicated. Alterations in intracellular calcium homeostasis and in β -adrenergic signal transduction may be contributory factors. Several inflammatory mediators have been shown to cause myocardial depression in various animal models, including cytokines (87), platelet-activating factor, and nitric oxide (88). Inotropic therapy in septic shock is thus not straightforward. Cardiac output is usually not decreased, and multiple factors may be involved in the depressed cardiac function.

Dobutamine is an adrenergic agonist that stimulates β_1 - and β_2 -adrenergic receptors. A number of studies have investigated the effect of dobutamine on cardiac function during sepsis or septic shock (89–93). The doses utilized ranged from 2 to $28 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$. The majority of these studies found increases in cardiac index combined with increases in stroke volume and heart rate.

Dopexamine is a dopamine analog that stimulates adrenergic and dopamine 1 and 2 receptors. It is not approved for use in the United States. Several studies have evaluated short-term infusions of dopexamine in sepsis or septic shock and demonstrated significant improvements in cardiac index and left ventricular stroke work index (94–96). In addition, mesenteric perfusion, as assessed by gastric tonometry, was improved compared with baseline values in initial studies (95), but this has not been confirmed in subsequent studies (97).

Phosphodiesterase inhibitors alone, such as amrinone and milrinone, have little place in the treatment of septic shock. They may be considered in combination with adrenergic agents. One study evaluating milrinone in pediatric patients with sepsis observed that cardiac index and right and left ventricular stroke work indices improved significantly, with little change in heart rate (98).

Calcium supplementation has been proposed in the management of myocardial dysfunction in septic shock. However, no consistent beneficial hemodynamic effect of calcium administration in septic patients has been reported (99), and increased mortality has been reported in animal models (100, 101). Digoxin has been reported to significantly

improve cardiac performance in hypodynamic septic patients (102). The new calcium-sensitizing agent levosimendan may also prove to have a role in the future, but there are no available data at present.

Question: Is it recommended to use inotropic agents for increasing cardiac output above physiologic levels?

No; Grade A

Recommendations: A strategy of increasing cardiac index to achieve an arbitrarily predefined elevated level is not recommended.

Grade A

Rationale: In patients with decreased cardiac output, the goals of therapy are relatively clear and are aimed at restoring normal physiology. Because of the complexity of assessment of clinical variables in septic patients, direct measurement of cardiac output by invasive hemodynamic monitoring is advisable, but other end points of global perfusion should be followed as well. When global hypoperfusion is manifest by a decreased SVO_2 , monitoring of SVO_2 can be helpful to guide response to therapy. Similarly, although lactate production in sepsis is complex, a fall in blood lactate levels during inotropic therapy is a good prognostic sign (103).

In contrast to former reports (104, 105), two large prospective clinical trials that included critically ill patients who had severe sepsis failed to demonstrate benefit from increasing oxygen delivery to supranormal levels by use of dobutamine (106, 107). The goal of resuscitation should instead be to achieve adequate levels of oxygen delivery to avoid flow-dependent tissue hypoxia.

REFERENCES

1. Ronco JJ, Fenwick JC, Weeddale MG, et al: Identification of the critical oxygen delivery for anaerobic metabolism in critically ill septic and nonseptic humans. *JAMA* 1993; 270:1724–1730
2. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345:1368–1377
3. James JH, Luchette FA, McCarter FD, et al: Lactate is an unreliable indicator of tissue hypoxia in injury or sepsis. *Lancet* 1999; 354:505–508
4. Boekstegers P, Weidenhofer S, Pilz G, et al: Peripheral oxygen availability within skeletal muscle in sepsis and septic shock: Comparison to limited infection and cardiogenic shock. *Infection* 1991; 19:317–323
5. Kellum JA, Kramer DJ, Lee K, et al: Release of lactate by the lung in acute lung injury. *Chest* 1997; 111:1301–1305
6. De Backer D, Creteur J, Zhang H, et al: Lactate production by the lungs in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1099–1104
7. Maynard ND, Bihari DJ, Dalton RN, et al: Liver function and splanchnic ischemia in critically ill patients. *Chest* 1997; 111:180–187
8. Weil MH, Afifi AA: Experimental and clinical studies on lactate and pyruvate as indicators of the severity of acute circulatory failure (shock). *Circulation* 1970; 41:989–1001
9. Vincent JL, Dufaye P, Bene J, et al: Serial lactate determinations during circulatory shock. *Crit Care Med* 1983; 11:449–451
10. Friedman G, Berlot G, Kahn RJ, et al: Combined measurements of blood lactate concentrations and gastric intramucosal pH in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 1995; 23:1184–1193
11. Bakker J, Coffernils M, Leon M, et al: Blood lactate levels are superior to oxygen derived variables in predicting outcome in human septic shock. *Chest* 1991; 99:956–962
12. Vallet B, Lund N, Curtis SE, et al: Gut and muscle tissue Po_2 in endotoxemic dogs during shock and resuscitation. *J Appl Physiol* 1994; 76:793–800
13. Nelson DP, King CE, Dodd SL, et al: Systemic and intestinal limits of O_2 extraction in the dog. *J Appl Physiol* 1987; 63:387–394
14. Schmidt H, Secchi A, Wellmann R, et al: Effect of endotoxemia on intestinal villus microcirculation in rats. *J Surg Res* 1996; 61:521–526
15. Farquhar I, Martin CM, Lam C, et al: Decreased capillary density *in vivo* in bowel mucosa of rats with normotensive sepsis. *J Surg Res* 1996; 61:190–196
16. Deitch EA: Bacterial translocation or lymphatic drainage of toxic products from the gut: What is important in human beings? *Surgery* 2002; 131:241–244
17. Russell JA: Gastric tonometry: Does it work? *Intensive Care Med* 1997; 23:3–6
18. Gutierrez G, Palizas F, Doglio G, et al: Gastric intramucosal pH as a therapeutic index of tissue oxygenation in critically ill patients. *Lancet* 1992; 339:195–199
19. Gomersall CD, Joynt GM, Freebairn RC, et al: Resuscitation of critically ill patients based on the results of gastric tonometry: A prospective, randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 2000; 28:607–614
20. Silva E, De Backer D, Creteur J, et al: Effects of vasoactive drugs on gastric intramucosal pH. *Crit Care Med* 1998; 26:1749–1758
21. Weil MH, Nakagawa Y, Tang W, et al: Sublingual capnometry: A new noninvasive measurement for diagnosis and quantitation of severity of circulatory shock. *Crit Care Med* 1999; 27:1225–1229
22. Marik PE, Bankov A: Sublingual capnometry versus traditional markers of tissue oxygenation in critically ill patients. *Crit Care Med* 2003; 31:818–822
23. Hollenberg SM, Ahrens TS, Astiz ME: Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients. *Crit Care Med* 1999; 27:639–660
24. LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, et al: Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28:2729–2732
25. Winslow EJ, Loeb HS, Rahimtoola SH, et al: Hemodynamic studies and results of therapy in 50 patients with bacteremic shock. *Am J Med* 1973; 54:421–432
26. Wilson RF, Sibbald WI, Jaanimagi JL: Hemodynamic effects of dopamine in critically ill septic patients. *J Surg Res* 1976; 20:163–172
27. Regnier B, Rapin M, Gory G, et al: Haemodynamic effects of dopamine in septic shock. *Intensive Care Med* 1977; 3:47–53
28. Drucek C, Welch GW, Pruitt BA: Hemodynamic analysis of septic shock in thermal injury: Treatment with dopamine. *Am Surg* 1978; 7:424–427
29. Samii K, Le Gall JR, Regnier B, et al: Hemodynamic effects of dopamine in septic shock with and without renal failure. *Arch Surg* 1978; 113:1414–1416
30. Jardin F, Gurdjian F, Desfonds P, et al: Effects of dopamine on intrapulmonary shunt fraction and oxygen transport in severe sepsis with circulatory and respiratory failure. *Crit Care Med* 1979; 7:273–277
31. Regnier B, Safran D, Carlet J, et al: Comparative haemodynamic effects of dopamine and dobutamine in septic shock. *Intensive Care Med* 1979; 5:115–120
32. Martin C, Papazian L, Perrin G, et al: Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock? *Chest* 1993; 103:1826–1831
33. Ruokonen E, Takala J, Kari A, et al: Regional blood flow and oxygen transport in septic shock. *Crit Care Med* 1993; 21:1296–1303
34. Hannemann L, Reinhart K, Grenzer O, et al: Comparison of dopamine to dobutamine and norepinephrine for oxygen delivery and uptake in septic shock. *Crit Care Med* 1995; 23:1962–1970
35. Marik FE, Mohedin J: The contrasting effects of dopamine and norepinephrine on systemic and splanchnic oxygen utilization in hyperdynamic sepsis. *JAMA* 1994; 272:1354–1357
36. Meier-Hellmann A, Bredle DL, Specht M, et al: The effects of low-dose dopamine on splanchnic blood flow and oxygen uptake in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 1997; 23:31–37
37. Nevriere R, Mathieu D, Chagnon JL, et al: The contrasting effects of dobutamine and dopamine on gastric mucosal perfusion in septic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:1684–1688

38. Jakob SM, Ruokonen E, Rosenberg PH, et al: Effect of dopamine-induced changes in splanchnic blood flow on MEGX production from lidocaine in septic and cardiac surgery patients. *Shock* 2002; 18:1–7
39. Jakob SM, Ruokonen E, Takala J: Effects of dopamine on systemic and regional blood flow and metabolism in septic and cardiac surgery patients. *Shock* 2002; 18:8–13
40. De Backer D, Creteur J, Silva E, et al: Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: Which is best? *Crit Care Med* 2003; 31:1659–1667
41. Bailey AR, Burchett KR: Effect of low-dose dopamine on serum concentrations of prolactin in critically ill patients. *Br J Anaesth* 1997; 78:97–99
42. Van den Berghe G, de Zegher F, Lauwers P, et al: Growth hormone secretion in critical illness: Effect of dopamine. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:1141–1146
43. Van den Berghe G, de Zegher F, Lauwers P, et al: Luteinizing hormone secretion and hypoandrogenaemia in critically ill men: Effect of dopamine. *Clin Endocrinol* 1994; 41:563–569
44. Van den Berghe G, de Zegher F, Lauwers P: Dopamine and the sick euthyroid syndrome in critical illness. *Clin Endocrinol* 1994; 41: 731–737
45. Van den Berghe G, de Zegher F, Wouters P, et al: Dehydroepiandrosterone sulphate in critical illness: Effect of dopamine. *Clin Endocrinol* 1995; 43:457–463
46. Dive A, Foret F, Jamart J, et al: Effect of dopamine on gastrointestinal motility during critical illness. *Intensive Care Med* 2000; 26:901–907
47. Desjars P, Pinaud M, Potel G, et al: A reappraisal of norepinephrine therapy in human septic shock. *Crit Care Med* 1987; 15: 134–137
48. Meadows D, Edwards JD, Wilkins RG, et al: Reversal of intractable septic shock with norepinephrine therapy. *Crit Care Med* 1988; 16:663–666
49. Hesselvik JF, Brodin B: Low-dose norepinephrine in patients with septic shock and oliguria: Effects on afterload, urine flow, and oxygen transport. *Crit Care Med* 1989; 17:179–180
50. Redl-Wenzl EM, Armbruster C, Edelmann G, et al: The effects of norepinephrine on hemodynamics and renal function in severe septic shock states. *Intensive Care Med* 1993; 19:151–154
51. Levy B, Bollaert FE, Charpentier C, et al: Comparison of norepinephrine and dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and gastric tonometric variables in septic shock. *Intensive Care Med* 1997; 23:282–287
52. Schreuder WO, Schneider AJ, Groeneveld ABJ, et al: Effect of dopamine vs norepinephrine on hemodynamics in septic shock. *Chest* 1989; 95:1282–1288
53. Martin C, Saux P, Eon B, et al: Septic shock: A goal-directed therapy using volume loading, dobutamine and/or norepinephrine. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990; 34:413–417
54. Brown RS, Carey JS, Mohr FA, et al: Comparative evaluation of sympathomimetic amines in clinical shock. *Circulation* 1966; 34:260–271
55. Fukuoka T, Nishimura M, Imanaka H, et al: Effects of norepinephrine on renal function in septic patients with normal and elevated serum lactate levels. *Crit Care Med* 1989; 17:1104–1107
56. Martin C, Eon B, Saux P, et al: Renal effects of norepinephrine used to treat septic shock patients. *Crit Care Med* 1990; 18:282–285
57. Martin C, Viviani X, Leone M, et al: Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28:2758–2765
58. McMillan M, Chernow B, Roth BL: Hepatic alpha 1-adrenergic receptor alteration in a rat model of chronic sepsis. *Circ Shock* 1986; 19:185–193
59. Desjars P, Pinaud M, Bugnon D, et al: Norepinephrine therapy has no deleterious renal effects in human septic shock. *Crit Care Med* 1989; 17:426–429
60. Martin C, Perrin G, Saux P, et al: Effects of norepinephrine on right ventricular function in septic shock patients. *Intensive Care Med* 1994; 20:444–447
61. Mills LC, Moyer JH: The effects of various catecholamines on specific vascular hemodynamics in hypotensive and normotensive subjects. *Am J Cardiol* 1960; 5:652–659
62. Bellomo R, Kellum JA, Wisniewski SR, et al: Effects of norepinephrine on the renal vasculature in normal and endotoxemic dogs. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1186–1192
63. Zhou SX, Qiu HB, Huang YZ, et al: Effects of norepinephrine, epinephrine, and norepinephrine-dobutamine on systemic and gastric mucosal oxygenation in septic shock. *Acta Pharmacol Sin* 2002; 23: 654–658
64. Reinelt H, Radermacher P, Fischer G, et al: Effects of a dobutamine-induced increase in splanchnic blood flow on hepatic metabolic activity in patients with septic shock. *Anesthesiology* 1997; 86:818–824
65. Bollaert FE, Bauer P, Audibert G, et al: Effects of epinephrine on hemodynamics and oxygen metabolism in dopamine resistant shock. *Chest* 1990; 98:949–953
66. Lipman J, Roux A, Kraus P: Vasoconstrictor effects of adrenaline in human septic shock. *Anaesth Intensive Care* 1991; 19:61–65
67. Schaefer GL, Fink MP, Parrillo JE: Norepinephrine alone versus norepinephrine plus low-dose dopamine: Enhanced renal blood flow with combination vasopressor therapy. *Crit Care Med* 1985; 13:492–496
68. Richer M, Robert S, Lebel M: Renal hemodynamics during norepinephrine and low-dose dopamine infusion in man. *Crit Care Med* 1996; 24:1150–1156
69. Bellomo R, Chapman M, Finfer S, et al: Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: A placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. *Lancet* 2000; 356: 2139–2143
70. Mackenzie SJ, Kapadia F, Nimmo GR, et al: Adrenaline in treatment of septic shock: Effects on hemodynamics and oxygen transport. *Intensive Care Med* 1991; 17:36–39
71. Wilson W, Lipman J, Scribante J, et al: Septic shock: Does adrenaline have a role as a first-line inotropic agent? *Anaesth Intensive Care* 1992; 20:470–474
72. Moran JL, O'Fathartaigh MS, Peisach AR, et al: Epinephrine as an inotropic agent in septic shock: A dose-profile analysis. *Crit Care Med* 1993; 21:70–77
73. Meier-Hellmann A, Reinhart K, Bredle DL, et al: Epinephrine impairs splanchnic perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 1997; 25:399–404
74. Day NPJ, Phu NH, Bethell DP, et al: The effects of dopamine and adrenaline infusion on acid-base balance and systemic hemodynamics in severe infection. *Lancet* 1996; 348:219–223
75. Levy B, Mansart A, Bollaert PE, et al: Effects of epinephrine and norepinephrine on hemodynamics, oxidative metabolism, and organ energetics in endotoxemic rats. *Intensive Care Med* 2003; 29:292–300
76. Gregory JS, Bonfiglio MF, Dasta JF, et al: Experience with phenylephrine as a component of the pharmacologic support of septic shock. *Crit Care Med* 1991; 19:1395–1400
77. Flancbaum L, Dick M, Dasta J, et al: A dose-response study of phenylephrine in critically ill, septic surgical patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 51:461–465
78. Reinelt H, Radermacher P, Kiefer P, et al: Impact of exogenous adrenoreceptor stimulation on hepatosplanchnic oxygen kinetics and metabolic activity in septic shock. *Crit Care Med* 1999; 27:325–331
79. Landry DW, Levin HR, Gallant EM, et al: Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation* 1997; 95:1122–1125
80. O'Brien A, Clapp L, Singer M: Terlipressin for norepinephrine-resistant septic shock. *Lancet* 2002; 359:1209–1210
81. Patel BM, Chittock DR, Russell JA, et al: Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock. *Anesthesiology* 2002; 96:576–582
82. Dunser MW, Mayr AJ, Ulmer H, et al: Arginine vasopressin in advanced vasodilatory shock: A prospective, randomized, controlled study. *Circulation* 2003; 107: 2313–2319
83. Dunser MW, Mayr AJ, Tur A, et al: Ischemic skin lesions as a complication of continuous vasopressin infusion in catecholamine-resistant vasodilatory shock: Incidence and risk factors. *Crit Care Med* 2003; 31: 1394–1398
84. Vincent JL, Gris P, Coffernils M, et al: Myocardial depression characterizes the fatal

- course of septic shock. *Surgery* 1992; 111: 660–667
85. Vincent JL, Reuse C, Frank RN, et al: Right ventricular dysfunction in septic shock: Assessment by measurements of right ventricular ejection fraction using the thermodilution technique. *Acta Anaesthesiol Scand* 1989; 33:34–38
 86. Parker MM, McCarthy KE, Ognibene FP, et al: Right ventricular dysfunction and dilatation, similar to left ventricular changes, characterize the cardiac depression of septic shock in humans. *Chest* 1990; 97:126–131
 87. Kumar A, Thota V, Dee L, et al: Tumor necrosis factor and interleukin 1b are responsible for in vitro myocardial depression induced by human septic shock serum. *J Exp Med* 1996; 183:949–958
 88. Kumar A, Brar R, Wang P, et al: Role of nitric oxide and cGMP in human septic serum-induced depression of cardiac myocyte contractility. *Am J Physiol* 1999; 276: R265–R276
 89. Jardin F, Sportiche M, Bazin M, et al: Dobutamine: A hemodynamic evaluation in human septic shock. *Crit Care Med* 1981; 9:329–332
 90. Fisher CN, Horowitz Z, Albertson TE: Cardiorespiratory failure in toxic shock syndrome: Effect of dobutamine. *Crit Care Med* 1985; 13:160–165
 91. Tell B, Majerus TC, Flanchbaum L: Dobutamine in elderly septic shock patients refractory to dopamine. *Intensive Care Med* 1987; 13:14–18
 92. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, et al: Comparison of hemodynamic and oxygen transport effects of dopamine and dobutamine in critically ill surgical patients. *Chest* 1989; 96:120–126
 93. Vincent JL, Roman A, Kahn RJ: Dobutamine administration in septic shock: Addition to a standard protocol. *Crit Care Med* 1990; 18:689–693
 94. Colardyn FC, Vandenbogaerde JF, Vogelaers D, et al: Use of dopexamine hydrochloride in patients with septic shock. *Crit Care Med* 1989; 17:999–1003
 95. Smithies M, Yee TH, Jacson L, et al: Protecting the gut and the liver in the critically ill: Effects of dopexamine. *Crit Care Med* 1994; 22:789–795
 96. Hannemann L, Reinhart K, Meier-Hellmann A, et al: Dopexamine hydrochloride in septic shock. *Chest* 1996; 109:756–760
 97. Meier-Hellmann A, Bredle DL, Specht M, et al: Dopexamine increases splanchnic blood flow but decreases gastric mucosal pH in severe septic patients treated with dobutamine. *Crit Care Med* 1999; 27:2166–2171
 98. Barton P, Garcia J, Kouat HA, et al: Hemodynamic effects of IV milrinone lactate in pediatric patients with septic shock. *Chest* 1996; 109:1302–1312
 99. Woo P, Carpenter MA, Trunkey D: Ionized calcium: The effect of septic shock in the human. *J Surg Res* 1979; 26:605–610
 100. Malcolm DS, Zaloga GP, Holaday JW: Calcium administration increases the mortality of endotoxic shock in rats. *Crit Care Med* 1989; 17:900–903
 101. Zaloga GP, Sager A, Black KW, et al: Low dose calcium administration increases mortality during septic peritonitis in rats. *Circ Shock* 1992; 37:226–229
 102. Nasraway SA, Rackow EC, Astiz ME, et al: Inotropic response to digoxin and dopamine in patients with severe sepsis, cardiac failure, and systemic hypoperfusion. *Chest* 1989; 95:612–615
 103. Bakker J, Gris P, Coffernils M, et al: Serial blood lactate levels can predict the development of multiple organ failure following septic shock. *Am J Surg* 1996; 171:221–226
 104. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, et al: Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. *Chest* 1988; 94: 1176–1186
 105. Tuchschildt J, Fried J, Astiz M, et al: Elevation of cardiac output and oxygen delivery improves outcome in septic shock. *Chest* 1992; 102:216–220
 106. Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, et al: Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 1994; 330:1717–1722
 107. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, et al: A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 1995; 333:1025–1032

VENTILAÇÃO MECÂNICA EM PEDIATRIA

Lucilia Santana Faria

Felipe de Souza Rossi

Introdução

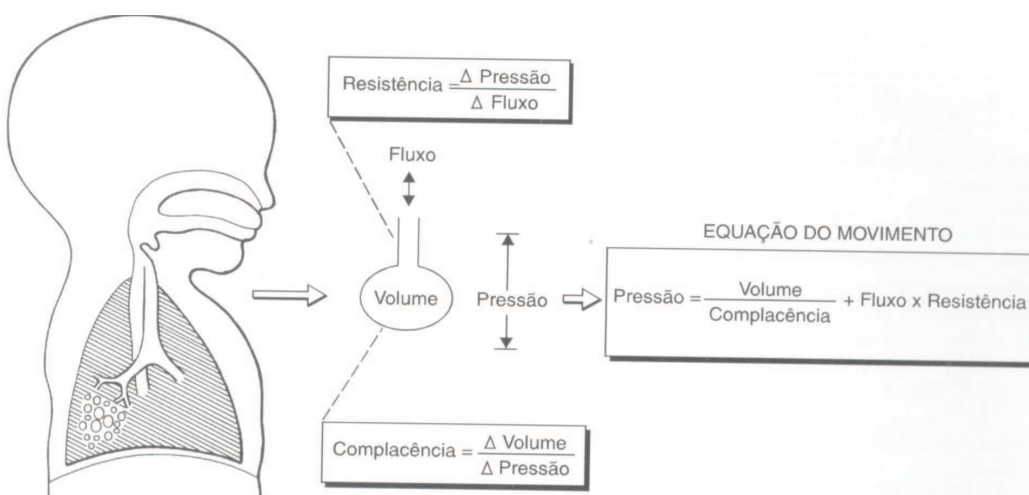
A insuficiência respiratória aguda é uma das principais situações que geram internação em terapia intensiva pediátrica e, independente da etiologia, é uma causa significativa de morbidade e mortalidade na população pediátrica.

A terapia intensiva pediátrica tem suas raízes no desenvolvimento das unidades de adulto, mas o seu surgimento se deu pela necessidade de ventilação mecânica na epidemia de poliomielite na Escandinávia, no início dos anos 50. O sucesso desta abordagem marcou a introdução da ventilação com pressão positiva intermitente no tratamento da insuficiência respiratória.

A ventilação mecânica se faz através de aparelhos que insuflam as vias aéreas com volumes de ar (volume corrente), a uma determinada velocidade (fluxo inspiratório) gerando pressões positivas (pressão inspiratória e pressão expiratória). A interação entre o sistema respiratório do paciente e o aparelho que a fornece determina a eficácia da ventilação mecânica.

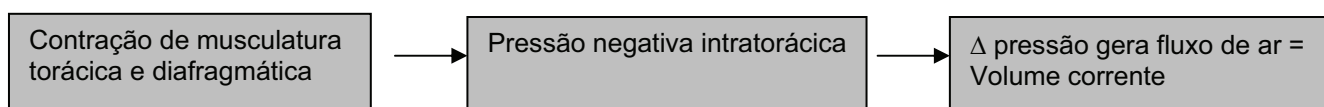
O estudo do sistema respiratório é baseado em modelo matemático, concebido como uma resistência conectada a uma complacência. O comportamento mecânico é chamado equação do movimento.

Figura 1: Equação do movimento



Na equação do movimento, pode se calcular uma das três variáveis (pressão, volume ou fluxo), fazendo com que uma fique independente e as outras duas dependentes. Por exemplo, durante a ventilação com pressão controlada, esta se torna a variável independente. O fluxo e o volume passam a depender da pressão, bem como da complacência e da resistência do sistema respiratório.

Durante a respiração espontânea:



O volume corrente a ser determinado dependerá da resistência da via aérea e da complacência do parênquima pulmonar, caso o gradiente de pressão se mantenha constante.

A compreensão da equação do movimento auxilia no entendimento dos diferentes modos de ventilação que serão descritos no decorrer deste capítulo.

1. INDICAÇÕES

A principal indicação para a ventilação mecânica é a insuficiência respiratória. Também é utilizada após grandes cirurgias e na hiperventilação, no tratamento da hipertensão intracraniana. A indicação deve ser precisa e precoce e pode se basear em parâmetros clínicos ($\uparrow$ frequência respiratória, $\downarrow$ volume corrente, $\uparrow$ uso da musculatura acessória, dispnéia) ou gasométricos.

⇒ parâmetros clínicos:

- indicação formal - parada cárdio respiratória (PCR) ou parada respiratória
- indicação relativa - fadiga (desconforto respiratório intenso) ou coma (Glasgow < 8)

⇒ parâmetros gasométricos:

- Na insuficiência respiratória aguda
 - $\text{PaO}_2 < 50$ em $\text{FiO}_2 \geq 60\%$ (oxigenação inadequada);
 - $\text{PaCO}_2 > 60$ ou subindo 5-10 mmHg/hora (ventilação inadequada).

PRINCÍPIOS QUE DEVEM NORTEAR A VENTILAÇÃO MECÂNICA

- Reavaliação clínica freqüente, pois as diversas doenças modificam-se durante sua evolução temporal;
- Minimizar efeitos adversos: não buscar normalidade gasométrica (muitas vezes é benéfico permitir o aumento da PaCO_2 (hipoventilação controlada, hipercapnia permissiva);
- Evitar hiperinsuflação pulmonar: adotar medidas para evitar uma pressão alveolar excessiva (pressão de platô $< 35 \text{ cmH}_2\text{O}$);
- A hiperinsuflação dinâmica (aprisionamento de ar, auto-PEEP,) deve ser medida ou estimada, especialmente em pacientes com obstrução das vias aéreas.

2. OBJETIVOS FISIOLÓGICOS DA VENTILAÇÃO MECÂNICA

○ Melhorar a ventilação alveolar (PaCO_2 e pH)

O objetivo pode ser uma ventilação alveolar:

- maior do que o normal (hiperventilação leve para reduzir pressão intracraniana);
- ventilação adequada, mas menor do que o “normal” (hipercapnia permissiva)

○ Melhorar a oxigenação arterial (PaO_2 , SaO_2 e CaO_2)

O objetivo crítico da ventilação mecânica é atingir e manter um nível de oxigenação arterial aceitável usando uma concentração oxigênio inspirado também aceitável, o que significa na maior parte das situações clínicas uma saturação de oxigênio em torno de 90% (equivale a uma $\text{PaO}_2=60\text{mmHg}$ assumindo uma posição normal da curva de dissociação da hemoglobina). Como a oferta de oxigênio para o tecido depende também da hemoglobina e do débito cardíaco, estes fatores devem ser considerados nesta terapêutica que visa uma melhora da oxigenação tissular.

○ Promover um aumento do volume pulmonar

A insuflação pulmonar, ao final da inspiração, deve permitir uma expansão pulmonar suficiente, porém não excessiva, visando prevenir ou tratar atelectasias, ↑ oxigenação, a complacência e os mecanismos de defesa pulmonar.

Na expiração, atingir e manter a capacidade residual funcional (CRF) normal ou aumentada, com uso de PEEP.

- **Reduzir o trabalho respiratório**

Seja por um aumento da resistência das vias aéreas ou por uma redução da complacência, com esforços espontâneos ineficazes ou incapazes de serem mantidos, o suporte ventilatório deve ser utilizado até que medidas terapêuticas específicas revertam a condição que levou ao aumento no trabalho respiratório.

3. OBJETIVOS CLÍNICOS

- Reverter a hipoxemia - $\text{SaO}_2 \geq 90\%$.
- Reverter a acidose respiratória aguda - corrigir uma acidemia grave ($\text{pH} < 7,20$), sem necessariamente atingir um PaCO_2 normal.
- Aliviar o desconforto respiratório.
- Prevenir ou reverter atelectasias.
- Reverter a fadiga da musculatura respiratória.
- Permitir sedação e/ou bloqueio neuromuscular.
- Diminuir o consumo de oxigênio sistêmico ou miocárdico.
- Reduzir a pressão intracraniana.
- Estabilização da caixa torácica.

4. PRINCÍPIOS BÁSICOS DE FUNCIONAMENTO DOS VENTILADORES

Didaticamente, a ventilação com pressão positiva nas vias aéreas pode ser dividida em quatro fases:

- **fase inspiratória** – o ventilador insufla os pulmões da criança, vencendo as propriedades elásticas e resistivas do sistema respiratório;
- **mudança da fase inspiratória para a fase expiratória** – o ventilador interrompe a fase inspiratória e permite o início da fase expiratória, o que se chama ciclagem;
- **fase expiratória** – o ventilador permite o esvaziamento dos pulmões, na maior parte das vezes de forma passiva;
- **mudança da fase expiratória para a fase inspiratória** – esta transição pode ser desencadeada pelo ventilador ou pelo paciente. É o que se chama “disparo” do ciclo respiratório.
- **Fase inspiratória**

A fase inspiratória se inicia com a movimentação de gás do ventilador para o interior das vias aéreas da criança. A pressão positiva do ventilador, maior que a pressão na via aérea da criança, gera um fluxo de ar. Este fluxo é diretamente proporcional ao gradiente de pressão e inversamente proporcional à soma da resistência interna do ventilador e a resistência do sistema respiratório do paciente. Os ventiladores, quanto à fase inspiratória, podem ser classificados em geradores de pressão ou geradores de fluxo.

Em pediatria, freqüentemente se utilizam ventiladores geradores de pressão não constante, em uma forma de ventilação com limitação de pressão e ciclada a tempo (Sechrist, Inter3, Newport E100). Na ventilação limitada à pressão as taxas de fluxo inspiratório são fixas, para permitir que o pico de pressão inspiratória atinja um limite pré-determinado antes do final da inspiração e este é mantido neste nível até o início da expiração. O excesso de fluxo escapa pela válvula de limite de pressão, mantendo-se um patamar fixo de pressão inspiratória até o final do tempo inspiratório programado. O padrão de fluxo resultante é constante no início e desacelerante no final.

Também se tem utilizado em pediatria a ventilação com pressão controlada, no qual os ventiladores geram uma pressão constante (Servo i, Servo 300, Servo 900, Newport E200 plus, Inter 5). Neste caso, o pico de fluxo inspiratório é livre, ou seja, o aparelho manda um fluxo inspiratório para se atingir a pressão controlada e uma desaceleração desde o início da fase inspiratória mantém a pressão constante na via aérea e o padrão de fluxo final é desacelerante.

○ **Mudança da inspiração para expiração**

Os ventiladores são classificados pelo mecanismo ou processo que provocam a ciclagem do aparelho, isto é, a mudança da fase inspiratória para a expiratória. Atualmente, a maioria dos respiradores é capaz de funcionar com até três dos quatro mecanismos de ciclagem: volume, fluxo, tempo e pressão.

Obviamente, existe uma inter-relação entre estas quatro variáveis durante a ventilação mecânica. Um dos fatores é controlado e, portanto funciona como variável independente. Os outros fatores são variáveis dependentes que devem ser ajustados adequadamente.

- Ventilação ciclada a volume

Na ventilação a volume controlada, na maior parte dos ventiladores, o ciclo ventilatório termina a inspiração quando um determinado volume pré-estabelecido é liberado no circuito do ventilador. O tempo necessário para liberar este volume corrente depende da taxa de fluxo estabelecida e do valor do volume corrente determinado. Uma vez que o volume corrente e a frequência respiratória foram ajustados no ventilador, o fluxo inspiratório deve ser ajustado para que o volume corrente seja administrado num tempo inspiratório desejado. A pressão necessária para liberar o volume corrente estabelecido e o pico de pressão inspiratória, vão variar dependendo da complacência e da resistência do pulmão.

- Ventilação ciclada a tempo

Na ventilação ciclada a tempo, a inspiração termina e a expiração começa após um determinado intervalo de tempo. Pode-se limitar a pressão ou deixar que o volume corrente seja determinado pelo fornecimento do fluxo inspiratório por um determinado tempo.

Em crianças, freqüentemente utiliza-se ventilação limitada à pressão e ciclada a tempo, ou seja, o aparelho passa da fase inspiratória para a fase expiratória ao termino do tempo inspiratório pré-determinado.

- Ventilação ciclada a pressão

Na ventilação ciclada a pressão, a inspiração termina e a expiração começa quando um limite pressórico máximo nas vias aéreas é atingido. O volume corrente é determinado pela pressão pré-estabelecida, fluxo, complacência pulmonar do paciente, resistência do circuito e das vias aéreas e integridade do circuito do ventilador. Inicialmente, escolhe-se uma pressão enquanto o volume corrente expiratório é monitorizado. Ajusta-se a pressão até conseguir um volume corrente desejado. Nos aparelhos usados em pediatria este mecanismo de ciclagem só ocorre quando o nível de alarme de pico inspiratório é atingido e neste momento o aparelho termina a inspiração independente do tempo inspiratório decorrido.

- Ventilação ciclada a fluxo

Na ventilação ciclada a fluxo, a inspiração termina e a expiração começa quando o fluxo cai a uma percentagem pré-determinada do pico do fluxo. O volume corrente e o tempo inspiratório variam de ciclo para ciclo. Neste tipo de ventilação também se limita a pico de pressão a ser atingido. O volume liberado aos pulmões é determinado pela pressão escolhida e pela complacência e resistência da criança.

O sistema de ciclagem a fluxo é mais confortável do que ciclagem a pressão, pois, no primeiro, o paciente tem maior controle sobre o ciclo respiratório. Um exemplo deste modo de ventilação é o de pressão de suporte.

- **Fase expiratória**

O esvaziamento do pulmão se faz normalmente pela abertura de uma válvula que libera o fluxo expiratório, ou seja, põe o pulmão em contato com a atmosfera. O fluxo expiratório é consequência do gradiente de pressão entre os alvéolos e a atmosfera. A manutenção de uma pressão expiratória positiva ao final da expiração se faz através da incorporação de mecanismos que fazem com que o esvaziamento pulmonar ocorra contra uma pressão constante acima da atmosférica.

- **Mudança da expiração para a inspiração (disparo do aparelho)**

O ventilador deverá interromper a fase expiratória e permitir o início da fase inspiratória do ciclo seguinte.

Quando o início da inspiração se faz após um determinado espaço de tempo pré-estabelecido ocorreu, disparo por tempo, o modo de ventilação é controlado.

Nas modalidades sincronizadas, assistidas ou de suporte, o disparo pode ser desencadeado por uma variação de pressão, fluxo, por variação da impedância torácica (constatação da contração muscular) ou ainda por movimentação abdominal. O tipo de disparo do respirador é muito importante na criança. Como o esforço inspiratório na criança é menor, o sistema de detecção da respiração da criança deve ser muito sensível, e a resposta do aparelho deve ser muito rápida, para evitar um aumento do trabalho respiratório. É em decorrência disso que se desenvolveram os sistemas de detecção por impedância torácica (SAVI) e por movimentação abdominal (Infant Star) usados em neonatologia, que visam detectar a respiração no momento da contração da musculatura, antes mesmo que ocorra variação de pressão ou de fluxo na via aérea.

Em pediatria, utiliza-se freqüentemente sistema de disparo por pressão ou por fluxo. Este último tem-se mostrado melhor por desencadear um menor trabalho respiratório.

5. MODOS DE VENTILAÇÃO

○ Considerações gerais

O modo de ventilação mais comumente utilizado em pediatria no nosso meio ainda é a ventilação mandatória intermitente, sincronizada ou não, limitada à pressão e ciclada a tempo.

Na ventilação ciclada a tempo com pressão limitada as taxas de fluxo inspiratório são altas [3 a 4 vezes o volume minuto (volume corrente X freqüência respiratória) ou para alguns autores 1 a 3l/kg/min], para permitir que o pico de pressão inspiratória atinja um limite pré-determinado antes do final da inspiração e este é mantido neste nível até o início da expiração. O excesso de fluxo escapa pela válvula de limite de pressão. A maioria destes aparelhos dispõe de um sistema de fluxo contínuo de gases que permite à criança respirar espontaneamente sem a necessidade de abrir uma válvula de demanda, o que dependendo do tempo de resposta e da dificuldade da abertura desta válvula leva a um aumento do trabalho respiratório, resultando em assincronia e fadiga. Alguns aparelhos têm um sistema de “flow by” ou de “Bias flow” que mantém a válvula de demanda parcialmente aberta, reduzindo o tempo de resposta e esforço necessário para abri-la durante a respiração espontânea da criança.

Na criança habitualmente se ventila com pressão controlada ou pressão limitada, de modo que o volume corrente é variável. A vantagem da utilização de ventilação com volume controlado é a administração de um volume corrente constante, independente das variações de complacência e resistência pulmonares. Porém, o pico de pressão inspiratória é variável, com maior risco de barotrauma. Não há dados científicos conclusivos que sugiram que a ventilação com pressão controlada seja superior a ventilação com volume controlado, para crianças.

○ Modo controlado

É uma modalidade de ventilação na qual todas as respirações são fornecidas pelo aparelho de ventilação, a uma freqüência, pressão (ou volume), fluxo inspiratório e tempo inspiratório predeterminados. Está indicado em situações em que a criança não tenha esforço inspiratório como em lesões do SNC (polirradiculoneurite, secções de medula,

intoxicações agudas ou traumatismo crânio-encefálico), durante anestesia ou no pós-operatório imediato, ou em situações em que a criança precise de sedação rigorosa ou curarização. Pode levar a fraqueza da musculatura respiratória e atrofia, se usada por tempo prolongado. Como o controle é totalmente realizado pelo médico, a monitorização gasométrica deve ser rigorosa para que sejam corrigidos os distúrbios ácido-básicos que normalmente seriam corrigidos pela respiração espontânea do paciente.

- **Modo assistido/controlado**

É uma modalidade de ventilação na qual as respirações mandatórias são fornecidas a uma frequência, pressão (ou volume), fluxo e tempo inspiratório pré-estabelecidos, porém, entre as respirações iniciadas pelo aparelho, a criança pode desencadear uma resposta do aparelho de ventilação e receber uma respiração mandatória com os mesmos parâmetros daquelas iniciadas pelo aparelho de ventilação, exceto pela frequência que é determinada pelo paciente. Está indicada em situações em que a criança tenha um esforço inspiratório normal, porém com uma musculatura respiratória incapaz de realizar todo o trabalho respiratório para manter uma ventilação adequada. Permite ao paciente controlar a sua frequência respiratória. Na criança para que este tipo de ventilação possa ser realizado, o sistema de disparo (“trigger”) deve ser bastante sensível e a válvula de demanda de resposta rápida. Tem como desvantagem a possibilidade da hiperventilação por dor, ansiedade ou fatores neurológicos, levando a alcalose respiratória.

- **Ventilação mandatória intermitente (IMV) e ventilação mandatória intermitente sincronizada (SIMV)**

A ventilação mandatória intermitente é o modo de ventilação mais usado em pediatria. Nesta modalidade as respirações mandatórias são fornecidas ao paciente a uma frequência, pressão (ou volume), fluxo e tempo inspiratório predeterminados, porém entre as respirações mandatórias o paciente pode respirar espontaneamente, com frequência, pressão, volume e tempo inspiratório determinados por ele. Isto é possível pela existência de um fluxo contínuo entre as respirações mandatórias, ou de um fluxo de demanda desencadeado pela detecção do esforço inspiratório do paciente. O SIMV (ventilação mecânica intermitente sincronizada) faz com que a respiração mandatória ocorra concomitante ao esforço inspiratório do paciente. Está indicado quando a criança tem um “drive” respiratório, porém sua musculatura respiratória é incapaz de realizar todo o trabalho respiratório para manter uma ventilação adequada e é também uma forma de

desmame da ventilação mecânica. Os efeitos cardiovasculares da ventilação mecânica são menos evidentes neste tipo de ventilação do que na ventilação controlada ou assistida controlada, pois a pressão média das vias aéreas (MAP) é muito menor durante a respiração espontânea, portanto, levando a uma queda da MAP no decorrer do tempo. Como o paciente participa mais da ventilação, leva a uma menor ocorrência de atrofia da musculatura respiratória.

- **Pressão de suporte**

É um modo de ventilação no qual o esforço inspiratório da criança é assistido pelo ventilador para se atingir um nível de pressão pré-estabelecido. A inspiração termina quando o fluxo inspiratório atinge um nível mínimo, ou uma porcentagem do pico de fluxo atingido. A criança determina sua frequência respiratória e a interação do sistema respiratório da criança com o aparelho determina o tempo inspiratório e volume corrente, que são variáveis de uma respiração para a outra. Como a criança inicia a respiração e a interação entre a mecânica respiratória da criança e o ventilador leva ao término da respiração, este tipo de ventilação é considerado espontâneo. Tem sido indicado para o desmame da criança em ventilação mecânica ou como forma de ventilação, associado ao SIMV, para as crianças que apresentam um esforço inspiratório adequado, porém com musculatura respiratória ou parênquima pulmonar incapaz de manter um trabalho adequado para a sua necessidade ventilatória. Esta modalidade permite uma melhor sincronia entre a criança e o ventilador. Na criança a realização deste modo de ventilação pode ser dificultado pela utilização de cânulas muito pequenas, cuja resistência inspiratória elevada pode fazer com que o pico de pressão seja atingido muito rapidamente, com um volume corrente baixo. Ou ainda, o escape da cânula sem “cuff” pode dificultar a ciclagem nesta modalidade.

Outras Modalidades de Ventilação Mecânica:

- **Pressão Regulada com Volume Controlado (PRVC)**

A PRVC é uma modalidade controlada, disponível no Servo 300 e no Servo i, na qual determina-se o volume corrente e o respirador regula, automaticamente, o menor pico de pressão inspiratória possível, de acordo com as características da mecânica respiratória do paciente. A PRVC promove os benefícios do volume controlado, por garantir o volume corrente, e da pressão controlada, por promover baixos picos de pressão inspiratória.

Nesta modalidade o fluxo inspiratório é desacelerado e com este padrão de fluxo ocorre uma melhor distribuição dos gases dentro dos pulmões, com picos de pressão mais baixos. O respirador calcula nas quatro primeiras respirações o menor nível de pressão inspiratória possível para alcançar o volume corrente determinado. Quando houver alteração na complacência pulmonar, o respirador automaticamente, ajusta a pressão inspiratória, com uma variação de no máximo 3 cmH₂O entre as respirações consecutivas.

- **Volume Suporte**

Esta é a modalidade assistida correspondente a PRVC, disponível no Servo 300 e no Servo i. A respiração é iniciada pelo paciente e a pressão suporte inspiratória é regulada, automaticamente em quatro respirações consecutivas, até o paciente receber o volume corrente determinado. A medida que a complacência do paciente melhora, o volume pré-determinado vai ser administrado com uma pressão progressivamente menor, e o desmame se faz automaticamente.

- **Ventilação com liberação de pressão das vias aéreas (VLPVA)**

A VLPVA é uma modalidade de ventilação mecânica que mantém uma pressão positiva contínua nas vias aéreas, e transitoriamente diminui ou libera estas pressões para níveis mais baixos (mantendo-se um nível de PEEP ou a pressão ambiente) através da abertura de uma válvula de liberação de pressão durante a inspiração.

Esta é uma modalidade disponível no Inter 3, ainda pouco utilizada na maioria dos serviços, porém fundamenta-se em promover um menor pico de pressão inspiratório, menor repercussão cardiovascular, aumentar a CRF e melhorar a relação ventilação/perfusão, por manter os alvéolos distendidos por maior tempo. É constituída basicamente por um sistema de CPAP de fluxo contínuo com uma válvula de alívio no ramo expiratório, a abertura desta válvula de alívio permite uma redução do nível de CPAP, ocasionando dessa forma a exalação do volume de ar do pulmão, com o fechamento desta válvula restabelece o nível de CPAP inicial. A abertura da válvula expiratória deve ser extremamente rápida, em torno de 10 ms e o tempo de liberação deve ser de 1 a 2 segundos. Neste sistema não pode haver aumento na resistência das vias aéreas e no circuito do respirador, porque como o tempo de liberação é curto, o paciente terá dificuldade para exalar, portanto este modo de ventilação está contraindicado para pacientes com aumento de resistência de vias aéreas.

6. AJUSTES DOS APARELHOS

○ **Eliminação de CO₂**

Como o CO₂ se difunde facilmente do sangue para dentro dos alvéolos, sua eliminação depende em grande parte da quantidade total de ar que passa para dentro e para fora dos alvéolos.

$$\text{Ventilação Alveolar} = (\text{VC} - \text{EM}) \times \text{FR}$$

VC=volume corrente, EM=espaço morto, FR=frequência respiratória.

Portanto a ventilação alveolar (eliminação de CO₂) depende de:

⇒ **Frequência Respiratória (FR)** - aumentando-se a FR se aumenta a eliminação de CO₂. Lembrando que sempre que se altera a FR, alteramos a relação I:E. Se mantivermos um tempo inspiratório (T_{insp}) constante a medida que aumenta a FR nós diminuimos o tempo expiratório (T_{exp}) e eventualmente podemos ter um tempo expiratório tão curto que não damos tempo para que o ar saia dos pulmões, levando a um aprisionamento de gás e a formação do chamado PEEP inadvertido e, nestes casos entre outras consequências observaremos um aumento da PaCO₂. Assim o mínimo de tempo expiratório que devemos utilizar seria o equivalente a 3 constantes de tempo ($\cong 0,45\text{seg}$), porém em patologias na qual a resistência da VA está aumentada este tempo pode ser insuficiente.

Constante de tempo é o tempo necessário para que ocorra um equilíbrio de pressões no pulmão e não haja mais fluxo aéreo tanto na inspiração quanto na expiração.

A constante de tempo é um produto da resistência pela complacência.

$$1\text{CT} = 0,15 \text{ segundos}$$

(valor normal para RN)

Em geral, calculamos o T_{insp} e o T_{exp} baseado no conceito de constante de tempo e supondo que em situações normais, seja necessário entre 3 e 5 constantes de tempo para que haja uma boa distribuição de ar nos pulmões durante a inspiração (T_{insp}- 0,4 a 0,8 seg) A relação entre inspiração e expiração ideal para iniciar a ventilação mecânica é 1:2.

⇒ **Volume Corrente (VC)** - O VC depende da complacência pulmonar, do gradiente de Pressão ($P_{\text{insp}} - P_{\text{EEP}}$) e, eventualmente, do tempo inspiratório (pressão controlada). A $\downarrow VC$ leva a uma retenção de CO_2 , sendo seu valor normal entre 6-8 ml/kg. Dependendo da fisiopatologia da insuficiência respiratória usa-se VC corrente menor (patologias restritivas, como a SDRA) ou maior (patologias neuromusculares ou com aumento da resistência das VA).

- **Oxigenação**

A oxigenação depende da FiO_2 e da pressão média das vias aéreas (MAP).

Logo após a intubação, deve-se usar $\uparrow \text{FiO}_2$, pois o procedimento gera hipoxemia. Entretanto, logo após, deve-se $\downarrow$ a FiO_2 o mais rápido possível, com base na oximetria de pulso, até um objetivo clínico aceitável ($\text{PaO}_2 > 60\text{mmHg}$ com uma FiO_2 de 50%), para minimizar a toxicidade pelo O_2 . Se uma $\text{FiO}_2 > 60\%$ é necessário para manter uma boa oxigenação, deve-se considerar a adição de PEEP.

A MAP é a medida da pressão a qual os pulmões estão expostos durante o ciclo respiratório. A MAP varia com os seguintes itens:

- Fluxo inspiratório

O fluxo tem relação direta com o tempo inspiratório e pressão inspiratória. Com fluxos baixos gera-se onda de pressão tipo “sino” (mais fisiológica - indicado em situações com mínimo comprometimento pulmonar) e, com fluxos altos, associado a $\uparrow T_{\text{insp}}$, onda “quadrada” (que, embora menos fisiológica, fornece maior VC, melhor distribuição do fluxo e uma $\uparrow \text{MAP}$).

- Pico de Pressão Inspiratória (P_{insp})

É o primeiro parâmetro a ser ajustado, de acordo com a patologia de base. A pressão ideal deve promover expansão torácica adequada, sem hiperdistensão, situando-se, quando não há comprometimento pulmonar grave, entre 15 a 20 cm H_2O . Em doenças obstrutivas, ou quando há $\downarrow$ complacência, utiliza-se pressões mais elevadas, sendo que nesta última, em geral, utiliza-se pressões altas (acima de 30 cm H_2O), com maior o risco de barotrauma.

- Tempo inspiratório(T_{insp})

↑ T_{insp} traz ↑ MAP, com ↑ da oxigenação. O uso de T_{insp} prolongado, entre 1,5 e 2 s., ↑ o risco de barotrauma, particularmente se há inversão da relação I:E, devido a auto-PEEP.

- Pressão Expiratória Final Positiva(PEEP)

È a pressão de distensão que mantém o alvéolo aberto no final da expiração. A PEEP recupera alvéolos pèrvios, evita colabamento das vias aéreas na expiração e redistribui a água pulmonar, ↓ o “*shunt*” intrapulmonar, ↑ a capacidade residual funcional (CRF), a complacência e a oxigenação. Em pacientes com a PaO₂ < 60mmHg (Sat O₂ < 90%) numa FiO₂ > 0,5, ↑ PEEP está indicada para melhorar a oxigenação. Com a utilização da PEEP, é possível aumentar a eficácia da oxigenação com uma FiO₂ menor - reduzindo a toxicidade pulmonar pelo oxigênio. A PEEP fisiológico varia de 3 a 5 cm H₂O. Em patologias com diminuição da complacência pode-se ocasionalmente atingir 15 a 20 cm H₂O.

7. MONITORIZAÇÃO

A monitorização da ventilação mecânica deve ser realizada durante a ventilação mecânica sendo realizada através da avaliação da mecânica respiratória, capnografia e oximetria de pulso (Ver capítulo referente).

8. COMPLICAÇÕES DA VENTILAÇÃO MECÂNICA

A abordagem ventilatória que envolve pressão positiva ao invés de negativa pode resultar um barotrauma, depressão cardiovascular e efeitos deletérios em outros órgãos.

- **Barotrauma**

Quando o gás é detectado radiograficamente nas camadas perivasculares, é denominado enfisema intersticial pulmonar. Isto geralmente precede o pneumotórax.

A incidência de barotrauma correlaciona-se com o P_{insp}. A magnitude é mais importante do que a duração da pressão, sendo raro quando o P_{insp} < 25 mmHg. A hiperdistensão alveolar associa-se com ↑ P_{insp}, ↑VC ou mesmo com volume corrente

normal dirigido a poucos alvéolos, que pode ocorrer na intubação brônquica seletiva e na atelectasia maciça.

O papel da PEEP ou CPAP é controverso. Foi notada uma correlação entre o nível de PEEP e a incidência de barotrauma, porém $\uparrow$ PEEP normalmente associa-se com $\uparrow$ P_{insp}. A hipovolemia está associada com $\uparrow$ barotrauma pelo maior do gradiente de pressão entre o alvéolo e o espaço perivascular. São também fatores predisponentes patologias como doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), asma e pneumonia necrosante.

O pneumotórax, em ventilação mecânica, pode tornar-se rapidamente hipertensivo, requerendo drenagem imediata. Os sinais precursores de pneumotórax são: enfisema intersticial pulmonar, enfisema subcutâneo e enfisema mediastinal. Na radiografia pode-se observar uma linha pleural. Nos pneumotórax maiores, na ausculta verifica-se uma diminuição do murmúrio vesicular. Na vigência de pneumotórax hipertensivo ocorre desvio do mediastino e de traquéia, distensão das veias cervicais, hipotensão arterial e colapso cardiovascular.

A ventilação espontânea deve ser encorajada, visto que diminui a necessidade de pressão nas vias aéreas, bem como reduzir tosse e briga com o aparelho. Usa-se paralisia muscular e sedação apenas quando as tentativas de ajustar o ventilador falham.

○ **Toxicidade pelo oxigênio**

A exposição a pressões parciais elevadas de oxigênio causa lesão celular pulmonar. As disfunções decorrentes incluem: atelectasia, troca gasosa prejudicada e aumento da mistura venosa pulmonar. O oxigênio irrita a traquéia, causando traqueobronquite e inibe o movimento ciliar e a depuração de muco. O limite superior de oxigênio que pode ser administrado é incerto. FiO₂ entre de 40 a 50% geralmente é considerada segura, podendo ser administrada por alguns dias sem efeitos adversos.

○ **Infecção hospitalar**

A infecção nosocomial das vias aéreas superiores e inferiores ocorrem com frequência em pacientes sob ventilação mecânica. A infecção pode comprometer os seios paranasais, faringe, árvore traqueobrônquica ou parênquima pulmonar. O uso empírico e profilático de antibióticos de amplo espectro promove o supercrescimento de microorganismos oportunistas e patogênicos.

Em pacientes criticamente doentes, a flora bacteriana normal da orofaringe é rapidamente substituída por bacilos entéricos gram-negativos e o grau de colonização depende da gravidade da doença.

As medidas profiláticas para evitar infecção hospitalar incluem:

- evitar o uso indiscriminado de antibióticos;
- trocar o circuito a cada 48 horas e promover sua esterilização com óxido de etileno ou desinfecção com hipoclorito de sódio;
- realizar aspirações com medidas rigorosas de assepsia;
- evitar a utilização de antiácidos e anti-histamínicos H_2 , pois favorecem pneumonia aspirativa.

As alterações sobre sistema renal, fígado, sistema nervoso central estão descritas no capítulo de monitorização respiratória.

9. DESMAME

É a retirada gradual da assistência ventilatória mecânica. Deve ser iniciado quando o paciente apresenta condições cardiocirculatórias, neurológicas e metabólicas estáveis.

São condições básicas para que o desmame possa ser feito com sucesso:

- adequação da troca gasosa pulmonar;
- desempenho da musculatura respiratória;
- fatores psicológicos.

○ Parâmetros utilizados para prever desmame com sucesso

Embora um médico experiente possa freqüentemente prever o sucesso de um desmame, é desejável medidas objetivas. Identificando os pacientes que falharão a uma tentativa precoce de desmame, tais índices evitariam as tentativas precoces de desmame e o desenvolvimento da descompensação cardiorespiratória grave e/ou psicológica. Por outro lado, com a identificação precoce do momento em que o paciente é capaz de reassumir e manter a respiração espontânea, os índices ajudam a evitar um prolongamento desnecessário do período de suporte ventilatório. Além disso, como esses índices podem avaliar diferentes funções fisiológicas, ajudam a racionalizar o porquê da dependência da ventilação mecânica num determinado paciente e sugerir alterações no seu manuseio.

Dentre as variáveis utilizadas para prever desmame, temos:

- **Troca gasosa**
 - $\text{PaO}_2 > 60 \text{ mmHg}$ com $\text{FiO}_2 < 0,35$;
 - Gradiente alvéolo arterial de O_2 ($\text{PAO}_2 - \text{PaO}_2$) < 350 em $\text{FiO}_2 = 100\%$
 - relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 200$.
- **Bomba ventilatória (parâmetros avaliados em adultos)**
 - capacidade vital > 10 a 15 ml/kg de peso;
 - pressão inspiratória negativa máxima $< -30 \text{ cm H}_2\text{O}$;
 - volume minuto < 10 litros/minuto;
 - ventilação voluntária máxima maior que o dobro do volume/minuto de repouso.
 - Espaço morto(VD/VT)
 - FR/VT (Índice de Tobin)

Atualmente, não há um método de predizer um desmame bem sucedido amplamente aceito em pediatria. Os índices fisiológicos para predizer um desmame bem sucedido têm alto índice de falso-positivo e falso-negativo. Em 2000, um estudo mostrou que a medida do volume de espaço morto (VD/VT) menor que 0,5 indica uma boa chance de sucesso pós extubação.

- **Métodos para suspender a ventilação mecânica**

Um método ideal para o desmame em crianças e recém-nascidos, apesar de estudos recentes ainda não foi estabelecido. Mesmo a comparação do uso de protocolos para extubação versus extubação baseada apenas na prática clínica individual não demonstrou impacto sobre a duração da ventilação mecânica em pediatria. Assim os métodos utilizados para a suspensão da ventilação são os seguintes

Suspensão abrupta

Muitos pacientes que foram submetidos a períodos curtos de suporte ventilatório podem reassumir respiração espontânea com pouca dificuldade. Por exemplo, pacientes submetidos à cirurgia, sem comprometimento respiratório, podem ser extubados após algumas horas.

Desmame gradual em tubo T

A abordagem do desmame gradual em tubo T consiste de sessões de respiração espontânea de duração crescente, intercalados por períodos de ventilação mecânica. Após 30 minutos de respiração espontânea com uma gasometria arterial normal, é realizada a extubação. Não é freqüentemente utilizado em crianças devido ao menor calibre do tubo, levando a um aumento da resistência da via aérea e também pelo aumento do espaço morto que significa o tubo para uma criança em respiração espontânea. Atualmente há estudos mostrando que é possível utilizá-lo mesmo em lactentes jovens com resultados semelhantes a utilização da pressão de suporte.

Ventilação mandatória intermitente – IMV ou SIMV

O paciente recebendo IMV pode respirar espontaneamente e, além disso, receber ventilação com pressão positiva numa freqüência determinada pelo aparelho. A FR é reduzida gradualmente com medidas de gasometria arterial.

Nos ventiladores atuais, o IMV é utilizado como SIMV, isto é, sincronizado, utilizando uma tecnologia com válvula de demanda. Uma redução na pressão de vias aéreas ou a geração de um fluxo gasoso faz com que a válvula abra e permita que haja uma liberação de um fluxo de gás durante a inspiração espontânea. Foi demonstrado repetidamente que a redução excessiva da pressão nas vias aéreas necessária para ativar a válvula de demanda combinada com a liberação inadequada de um fluxo de gás instantâneo pode duplicar o trabalho respiratório e consumo de oxigênio. Este problema tem sido contrabalançado pela utilização do “flow by” que mantém a válvula de demanda parcialmente aberta, reduzindo o trabalho necessário para abri-la e reduzindo o tempo de resposta entre a percepção da respiração espontânea e abertura da válvula.

Pressão de suporte (PS)

Vários trabalhos mostram que a PS é capaz de contrabalançar o trabalho respiratório imposto pela sonda endotraqueal e circuito ventilatório em adultos. É uma modalidade que tem sido utilizada no desmame de crianças com sucesso embora não haja comprovação científica de que seja superior ao IMV.

Na prática, quando há a possibilidade de se utilizar pressão de suporte, passamos de pressão controlada para SIMV + pressão de suporte, depois para pressão de suporte e então procedemos a extubação.

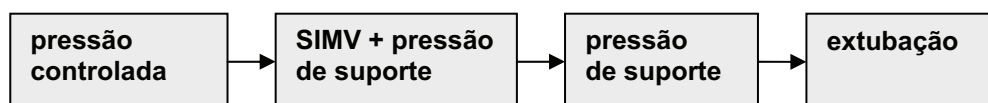
⇒ Extubação - a extubação pode ser realizada se:

- $\text{FiO}_2 < 40\%$;
- $\text{Pinsp} < 25 \text{ cmH}_2\text{O}$;
- $\text{PEEP} \leq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$ (quando há necessidade de extubação com pressão expiratória maior recomenda-se a manutenção de pressão na via aérea após extubação, com ventilação não invasiva);
- FR – menor que 10 resp/minuto em lactentes e pré-escolares (não há necessidade de se manter o paciente em CPAP pré-extubação); em crianças maiores e adolescentes $\text{FR} < 5 \text{ resp/min}$.
- Relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 200$.
- Pressão de suporte - menor do que 10.

Técnica:

- jejum por 6 horas ou aspiração do conteúdo gástrico;
- aspiração da traquéia e da orofaringe deve ser realizada imediatamente pré-extubação,
- colocar o paciente em um ambiente com FiO_2 10% maior do que o utilizado pré-extubação;
- pode-se manter o paciente com CPAP nasal pós extubação, principalmente recém nascidos e lactentes jovens, ou em crianças maiores ventilação não invasiva com máscara.

Na prática, quando há a possibilidade de se utilizar pressão de suporte:



⇒ **Extubação** - a extubação pode ser realizada se:

FiO_2	PEEP	Pinsp	FR	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$	Pressão suporte
$< 40\%$	$\leq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$	$< 25 \text{ cmH}_2\text{O}$	$< 5-10$ ciclos/min	> 200	< 10

Se PEEP e/ou Pinsp forem mais elevados, pode-se usar, após extubação, ventilação não-invasiva.

Técnica:

- jejum por 6 horas ou aspiração do conteúdo gástrico;
- aspiração da traquéia e da orofaringe imediatamente pré-extubação,
- ambiente com FiO₂ 10% maior do que o utilizado pré-extubação;
- pode-se manter o paciente com CPAP nasal pós extubação, principalmente recém nascidos e lactentes jovens, ou em crianças maiores ventilação não invasiva com máscara.

Bibliografia

1. CHATBURN, RL. Classification of mechanical ventilators. In TOBIN, MJ. *Principles and Practice of Mechanical Ventilation*. N.York: McGraw-Hill Inc., 1994, p. 37.
2. CHEIFETZ IM. Invasive and Nonivasive Pediatric Mechanical Ventilation. *Respiratory Care* 2003; 48(4): 442-453.
3. DONN SM, BECKER MA. Special ventilatory techniques and modalities I: patient-triggered ventilation. In GOLDSMITH JP, KAROTKIN EH (eds). *Assisted ventilation of the neonate*.Saunders, 2003, p. 203.
4. HUBMAYR, RD. Setting the ventilator. In: TOBIN, MJ. *Principles and Practice of Mechanical Ventilation*. N.York:McGraw-Hill Inc., 1994, Cap. 6,p. 191.
5. MARTIN RJ, CARLO WA, CHATBURN RL. Mechanical ventilation in the neonatal and pediatric setting. In: TOBIN MJ (ed). *Principles and Practice of Mechanical Ventilation*. McGraw-Hill, Inc., 1994, p. 511.
6. PIERCE, LNB. Mechanical ventilation: indications, basic principles of ventilators performance of the respiratory cycle and initiation. In PIERCE, LNB. *Guide to Mechanical Ventilation and Intensive Respiratory Care*. Philadelphia. WB Saunders Company, 1995, p.147.
7. PIERCE LNB. Modes of mechanical ventilation. In: PIERCE LNB (ed). *Guide to Mechanical Ventilation and Intensive Respiratory Care*. W B Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania, 1995, p. 175.
8. SLUTZKY AS. American College of Chest Physicians' Consensus Conference. Mechanical Ventilation. *Chest*; 104:1833, 1993.
9. TOBIN MJ, SKORODIN M, ALEX CG. Weaning from mechanical ventilation. In: TAYLOR RW & SHOEMAKER WC. *Critical Care State of Art 12*, 1991, p.373.
10. VENKATARAMAN ST, SAVILLE A, WILTSIE D, FRANK J AND BOIG CW. Pediatric Respiratory Care. In: DANTZKER DR, MACINTYRE NR, BAKOW ED (eds). *Comprehensive Respiratory Care*. W B Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania, 1995, p. 1004.

DOCUMENTO CIENTÍFICO DO PROGRAMA DE REANIMAÇÃO NEONATAL

REANIMAÇÃO NEONATAL: CONDUTAS 2006

RELATORAS:

Ruth Guinsburg: Professora Associada e Livre-Docente da Disciplina de Pediatria Neonatal do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo. Instrutora Regional da American Academy of Pediatrics e American Heart Association. Coordenadora de Planejamento Estratégico do Programa de Reanimação Neonatal da Sociedade Brasileira de Pediatria - gestão 2004-06.

Maria Fernanda Branco de Almeida: Professora Adjunta da Disciplina de Pediatria Neonatal do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo. Instrutora Regional da American Academy of Pediatrics e American Heart Association. Coordenadora de Planejamento Estratégico do Programa de Reanimação Neonatal da Sociedade Brasileira de Pediatria - gestão 2004-06.

São Paulo, 1 de agosto de 2006

As condutas relativas à reanimação do recém-nascido na sala de parto a serem abordadas neste texto se baseiam nas recomendações do Consenso Internacional de Reanimação Neonatal, feitas pelo ILCOR (*International Liaison Committee on Resuscitation*) em 2005, e nas diretrizes publicadas pela Academia Americana de Pediatria em 2006 e adotadas pelo Programa de Reanimação Neonatal da Sociedade Brasileira de Pediatria a partir de 2006.

1. Preparo para a Reanimação

Para atender qualquer neonato na sala de parto é fundamental realizar a anamnese materna adequada, dispor de material e equipamentos apropriados, além de uma equipe treinada para executar os procedimentos de reanimação.

A necessidade de reanimação dos conceptos pode ser antecipada, na maior parte das vezes, por meio de uma anamnese materna detalhada. As seguintes entidades perinatais chamam atenção para a possibilidade de o paciente precisar de procedimentos de reanimação logo após o nascimento:

- Problemas Pré-Natais: assistência pré-natal ausente, idade materna <16 anos ou >35 anos, hipertensão arterial, diabetes melito, doenças maternas crônicas, uso materno de drogas, óbito fetal ou neonatal prévio, isoimunização Rh, hidropsia fetal, sangramentos no segundo ou terceiro trimestres, infecções maternas, polidrâmnio ou oligoâmnio, amniorrexe prematura, gestação múltipla, restrição de crescimento intra-uterino, malformações fetais, pós-maturidade e diminuição da movimentação fetal, entre outras.
- Problemas no Trabalho de Parto e Parto: apresentações anômalas, macrosomia, trabalho de parto prematuro, líquido amniótico meconial, amniorrexe prolongada (>18h), corioamnionite, trabalho de parto prolongado (>24h), período expulsivo prolongado (>2h), bradicardia fetal, anestesia geral, presença de descolamento prematuro da placenta, placenta prévia ou prolapso de cordão, hipertonia uterina e administração de derivados opióides à parturiente, entre outras.

Todo material necessário para a reanimação deve ser preparado, testado e estar disponível em local de fácil acesso, antes do nascimento de qualquer recém-nascido. O material é composto de equipamentos para a manutenção da temperatura, para a aspiração e a ventilação do neonato, além das medicações.

Considerando-se a frequência de neonatos que precisam de algum procedimento de reanimação e a rapidez com que tais manobras devem ser iniciadas, é fundamental que pelo menos um profissional capaz de iniciar de forma adequada a reanimação neonatal esteja presente em todo parto. Quando se antecipa o nascimento de um neonato de alto risco, devem estar presentes na sala de parto no mínimo dois profissionais treinados e capacitados a reanimar o recém-nascido de maneira rápida e efetiva. No caso do nascimento de produtos de gestação múltipla, deve-se dispor de material e equipe para cada um dos conceptos.

2. ABC da Reanimação

Todos os procedimentos realizados durante a reanimação neonatal levam em conta os seguintes preceitos básicos:

- A (airways) - manter as vias aéreas pervias por meio do posicionamento adequado da cabeça e pescoço; da aspiração da boca, nariz e, se necessário, da traquéia.
- B (breathing) - garantir a respiração por meio da ventilação com pressão positiva.
- C (circulation) - manter a circulação com a massagem cardíaca e o uso de medicações ou fluidos.

O ponto central da reanimação neonatal é o estabelecimento da adequada ventilação pulmonar, sendo, para isso, necessário que as vias aéreas estejam permeáveis. Esforços de reanimação neonatal que não priorizem a aeração adequada dos pulmões do recém-nascido, enquanto ocorre a transição do padrão cárdio-circulatório do tipo fetal para o adulto, serão fúteis.

A indicação dos diferentes passos da reanimação depende da avaliação de três sinais: respiração, frequência cardíaca e cor. Os procedimentos em sala de parto são ditados pela avaliação integrada desses sinais. A frequência cardíaca é o principal determinante da decisão de indicar as diversas manobras de reanimação.

Após os esforços iniciais, o recém-nascido deve respirar de maneira regular, suficiente para evitar a cianose central, e manter a frequência cardíaca acima de 100bpm. A frequência cardíaca é avaliada pela pulsação na base do cordão umbilical pela facilidade técnica e por não necessitar da interrupção da ventilação. Se os batimentos do cordão não são palpáveis, indica-se a ausculta do precórdio. Em relação à cor, o neonato com boa vitalidade deve estar róseo ou com cianose de extremidades. A presença de cianose central é determinada pelo exame da face, tronco e membranas mucosas. A palidez pode refletir a diminuição do débito cardíaco, anemia grave, hipovolemia, acidose e/ou hipotermia.

É importante lembrar que o Boletim de Apgar não deve ser utilizado para determinar o início da reanimação, nem para determinar condutas em relação aos procedimentos a serem realizados, mas, sim, para avaliar a resposta do recém-nascido às manobras realizadas.

3. As quatro perguntas: Gestação a termo? Ausência de mecônio? Respirando ou chorando? Tônus muscular bom?

Imediatamente após o nascimento, a necessidade de reanimação depende da resposta à avaliação rápida de quatro situações referentes à presença de líquido meconial, à idade gestacional, ao estabelecimento do choro e/ou da respiração rítmica e regular e à análise do tônus muscular.

Uma vez clampeado o cordão umbilical pelo obstetra, deve-se recepcionar o recém-nascido em ligeiro céfalo-declive, com campos estéreis e aquecidos. Se a gestação é a termo, não existe a presença de líquido amniótico meconial, o paciente está respirando de forma rítmica e regular ou chorando e apresenta tônus muscular em flexão, procede-se aos cuidados de rotina, que consistem em: prover calor, manter as vias aéreas pérvias, aspirando-as se necessário, secar o corpo e a cabeça do bebê, com ênfase na região da fontanela, e avaliar a sua cor. A seguir, o recém-nascido a termo saudável pode ser colocado sobre o abdome e/ou tórax materno, usando o corpo da mãe como fonte de calor.

4. Passos Iniciais da Reanimação

4.1. Mecônio ausente

Se o bebê é prematuro ou, logo após nascer, não está respirando e/ou apresenta-se hipotônico, indicam-se os passos iniciais da reanimação. Estes consistem em: prover calor, posicionar a cabeça de forma adequada, aspirar vias aéreas, secar, estimular e reposicionar a cabeça, se necessário. Os passos iniciais devem ser executados em, no máximo, 30 segundos.

4.1.1 Manter a Temperatura

O primeiro passo da reanimação neonatal é manter a temperatura corporal com campos aquecidos e calor radiante. O processo de secagem também é considerado como estímulo tátil para o início da respiração.

Para diminuir a perda de calor nos neonatos prematuros, é importante pré-aquecer a sala na qual serão realizados os procedimentos de reanimação. Pode-se utilizar um colchão aquecido, posicionado abaixo dos campos de recepção do paciente. Naqueles com idade

gestacional inferior a 29 semanas, é preciso incorporar às técnicas de reanimação o uso do filme plástico poroso e transparente de polietileno de 20x50cm. Assim, logo depois de posicionar o recém-nascido sob fonte de calor radiante e antes de secá-lo, envolver o corpo exceto a face com o plástico e, a seguir, realizar as manobras necessárias. Todos os procedimentos da reanimação, incluindo a intubação, a massagem cardíaca e a inserção do cateter vascular, podem ser executados no paciente envolvido em plástico, com o objetivo de manter a temperatura axilar aproximada de 36,5°C. Tal prática pode ser suplementada pelo emprego de touca para reduzir a perda de calor na região da fontanela.

O uso de hipotermia terapêutica na reanimação do recém-nascido asfíxiado em sala de parto para evitar ou reduzir a lesão neurológica não foi estudado nem é preconizado. Por outro lado, cuidado especial deve ser dirigido no sentido de evitar a hipertermia em recém-nascidos, pois pode agravar a lesão cerebral em pacientes asfíxiados.

4.1.2 Permeabilidade das Vias Aéreas

A seguir, a fim de estabelecer a permeabilidade das vias aéreas, posiciona-se a cabeça do neonato, com uma leve extensão do pescoço. Evitar a hiperextensão ou a flexão exagerada do mesmo. Por vezes, é necessária a colocação de um coxim sob os ombros do paciente para facilitar o posicionamento adequado da cabeça.

Na seqüência, a boca e depois as narinas são aspiradas delicadamente com sonda traqueal no8/10 conectada ao aspirador a vácuo, sob pressão máxima aproximada de 100 mmHg. Evitar a introdução da sonda de aspiração de maneira brusca ou na faringe posterior, pois este procedimento pode induzir à resposta vagal e ao espasmo laríngeo, com apnéia e bradicardia.

4.1.3 Oxigênio Suplementar

Após os cuidados para manter a temperatura e a permeabilidade das vias aéreas do neonato, a presença de respiração espontânea, frequência cardíaca maior que 100 bpm e cianose central (visível em lábios, língua e região central do tronco) indicam a administração de oxigênio inalatório por cateter de látex conectado à fonte de oxigênio a 5L/minuto. A extremidade distal do cateter deve ser envolvida com a mão em concha e mantida sobre a face da criança, mimetizando o uso de uma máscara. O oxigênio precisa ser umidificado e aquecido quando fornecido por período superior a poucos minutos. Quando o ritmo respiratório permanece regular, a frequência cardíaca é superior a 100

bpm e há reversão da cianose dos lábios, língua e região central do tronco, retira-se o oxigênio inalatório de maneira gradual, afastando-se aos poucos o cateter da face do neonato. Uma vez constatada a estabilidade clínica, procede-se às manobras de rotina na sala de parto.

Evidências recentes indicam que o excesso de oxigênio tecidual pode levar à lesão oxidativa e deve ser evitado. Desta forma, deve-se desestimular o uso indiscriminado do oxigênio inalatório em recém-nascidos que estão bem, mas demoram um pouco para reverter a cianose. A presença de saturação de oxigênio entre 80 e 90% nas primeiras horas de vida é fisiológica. Recomenda-se maior tolerância à cianose central em recém-nascidos que estabeleceram de maneira adequada a respiração, a frequência cardíaca e o tônus muscular na sala de parto.

4.2. Mecônio Presente

Caso o neonato com líquido amniótico meconial fluido ou espesso apresente, logo após o nascimento, movimentos respiratórios rítmicos e regulares, tônus muscular adequado e frequência cardíaca superior a 100 bpm, deve-se levá-lo à mesa de reanimação, colocá-lo sob fonte de calor radiante, posicionar a cabeça com uma leve extensão do pescoço, aspirar o excesso de secreções da boca e do nariz com sonda de aspiração traqueal número 10 e, a seguir, secar e desprezar os campos úmidos, verificando novamente a posição da cabeça, para, então, avaliar a respiração, a frequência cardíaca e a coloração das mucosas. Se a avaliação resultar normal, o recém-nascido receberá os cuidados de rotina na sala de parto.

Quando o neonato com líquido amniótico meconial fluido ou espesso, logo após o nascimento, não apresentar ritmo respiratório regular e/ou o tônus muscular estiver flácido e/ou a frequência cardíaca for inferior a 100 bpm, o pediatra deve realizar a retirada do mecônio residual da hipofaringe e da traquéia, sob visualização direta, sob fonte de calor radiante. A aspiração traqueal propriamente dita é feita através da cânula traqueal conectada a um dispositivo para aspiração de mecônio e ao aspirador a vácuo, com uma pressão máxima de 100 mmHg. A aplicação da pressão negativa durante o movimento de retirada da cânula traqueal não deve exceder 3-5 segundos. A aspiração traqueal é repetida até existir pouco mecônio residual em traquéia ou até que a avaliação da frequência cardíaca aponte para a necessidade de ventilação com pressão positiva, apesar da presença de mecônio residual em traquéia.

5. Ventilação

O ponto crítico para o sucesso da reanimação neonatal é o estabelecimento adequado da ventilação. A ventilação pulmonar é o procedimento mais simples, importante e efetivo na reanimação do RN em sala de parto. A reversão da hipoxemia, acidose e bradicardia depende da insuflação adequada dos pulmões com gás após o nascimento.

A ventilação com pressão positiva é indicada quando, após a realização dos passos iniciais em no máximo 30 segundos, o recém-nascido apresenta pelo menos uma das seguintes situações: apnéia e/ou respiração irregular e/ou frequência cardíaca menor que 100 bpm e/ou cianose persistente, apesar da administração de oxigênio inalatório.

5.1 Equipamentos para ventilar o recém-nascido

Existem três equipamentos empregados para ventilar o recém-nascido em sala de parto: o balão auto-inflável, o balão anestésico e o respirador mecânico manual.

O balão auto-inflável com capacidade mínima de 200 mL e máxima de 750 mL, de preferência empregar balões ao redor de 250 mL para prematuros e de 500 mL para nascidos a termo. O equipamento conta com uma válvula para entrada de gases que torna a re-expansão automática, após a sua compressão. O balão deve ter um mecanismo de segurança, ou seja, um manômetro e/ou uma válvula de escape regulada a 30-40 cmH₂O. Para fornecer oxigênio a 100% durante a ventilação, conectar à fonte de oxigênio a 5L/minuto e acoplar um reservatório que pode ser aberto ou fechado. O balão auto-inflável não precisa de fonte de gás para ficar preenchido e é de fácil aplicação.

Quanto aos balões anestésicos, há necessidade, sempre, de uma fonte de gás para inflar o balão e a concentração final de oxigênio pode ser ajustada pela mistura de oxigênio e ar comprimido antes da sua entrada no equipamento, por meio de um blender. Para o controle da pressão aplicada, é obrigatória a presença de um manômetro. Além disto, os profissionais que utilizam o balão anestésico requerem mais treinamento do que aqueles que empregam os balões auto-infláveis.

Os ventiladores mecânicos manuais têm sido usados para a ventilação com pressão positiva, sendo uma alternativa interessante na reanimação de prematuros com idade gestacional inferior a 32 semanas. Estes permitem administrar pressão inspiratória e PEEP constantes, ajustáveis de acordo com a resposta clínica do paciente. O custo mais elevado em relação aos balões, de forma geral, é uma restrição ao seu emprego em nosso meio.

Desta forma, o balão auto-inflável é o equipamento de escolha, em nosso meio, para a ventilação com pressão positiva do recém-nascido na sala de parto.

Quanto à interface entre o equipamento para ventilação e o paciente, pode-se utilizar a máscara facial ou a cânula traqueal. A máscara facial deve ser constituída de material maleável transparente ou semitransparente, borda acolchoada ou maleável e planejada para possuir um espaço morto inferior a 5 mL. Em geral, a máscara arredondada é a que permite um melhor ajuste no prematuro e a anatômica, no recém-nascido a termo. As máscaras faciais estão disponíveis em três tamanhos: para o bebê a termo, para o prematuro e para o prematuro extremo. O emprego de máscara de tamanho adequado, de tal forma que cubra a ponta do queixo, a boca e o nariz, é fundamental para obter um ajuste adequado entre face e máscara e garantir o sucesso da ventilação.

O balão auto-inflável deve estar sempre disponível para a reanimação neonatal, em toda sala de parto.

O emprego do balão auto-inflável e máscara facial é o ponto chave para ventilar a maioria dos recém-nascidos de forma efetiva na sala de parto.

5.2 Uso do Oxigênio Suplementar durante a Ventilação

A necessidade da concentração de oxigênio de 100% durante a ventilação com pressão positiva vem sendo questionada com base nos estudos animais e humanos, uma vez que radicais livres derivados do oxigênio estão implicados na gênese da lesão neurológica e de outros órgãos e sistemas do recém-nascido com asfixia perinatal.

Uma metanálise de cinco ensaios clínicos foi publicada com o objetivo de comparar a administração de ar com a de oxigênio a 100% em 1302 recém-nascidos com idade gestacional entre 37 e 39 semanas, que necessitaram de ventilação com pressão positiva na sala de parto. Os grupos foram semelhantes em relação ao Apgar no quinto minuto e à incidência de encefalopatia hipóxico-isquêmica. Entretanto, o efeito a longo prazo da reanimação com ar ambiente não pôde ser determinado devido às limitações metodológicas. Chama atenção, nesta metanálise, a introdução de oxigênio a 100% quando não havia melhora da cianose e bradicardia em 90 segundos, o que foi necessário em 27% dos 635 pacientes que receberam inicialmente a ventilação com ar ambiente. É preciso lembrar, também, que não há dados relativos ao emprego desta técnica em prematuros e naqueles com doenças pulmonares e/ou cardíacas. Assim, os dados existentes até o momento são insuficientes para indicar alguma concentração específica de oxigênio na reanimação neonatal.

Após os passos iniciais, se o bebê não respira ou o faz de maneira irregular, a ventilação pulmonar deve ser priorizada. A recomendação é iniciar a ventilação com pressão positiva acompanhada de oxigênio a 100%. Se a opção for iniciar com ar ambiente, o oxigênio deve estar disponível e ser utilizado caso o paciente não apresente melhora nos primeiros 90 segundos de ventilação com pressão positiva.

Nos pacientes com menos de 32 semanas de idade gestacional, deve-se iniciar a ventilação com pressão positiva e oxigênio a 100%. Ajustar o mais rápido possível a concentração de oxigênio por meio da mistura de ar comprimido/O₂ em um blender com capacidade de umidificação e aquecimento. A monitorização da concentração de oxigênio necessária é feita pelo oxímetro de pulso, quando este for disponível na sala de parto, evitando saturação superior a 95%. Quando o blender e o oxímetro não forem disponíveis, ventilar com oxigênio a 100% e transportar o recém-nascido até a unidade neonatal o mais rápido possível.

5.3 Estratégias ventilatórias

5.3.1 Ventilação com Máscara

Deve-se levar em conta que o objetivo primário da reanimação nos recém-nascidos em apnéia, bradicárdicos ou com cianose persistente após o nascimento é estabelecer a ventilação efetiva. A elevação imediata da frequência cardíaca é o desfecho mais importante em termos da adequação da ventilação com pressão positiva. O movimento da caixa torácica deve ser analisado quando a frequência cardíaca não normaliza após o início da ventilação. A pressão inspiratória necessária para promover a elevação da frequência cardíaca e/ou a movimentação torácica é variável e imprevisível, devendo ser individualizada a cada movimento respiratório. Sugere-se iniciar com pressão inspiratória ao redor de 15-20 cmH₂O em recém-nascidos nos quais não há suspeita de doença pulmonar e, com pressão até 30 cmH₂O, naqueles com pulmões imaturos ou doentes. Raramente, pode ser preciso empregar pressões superiores a 30-40 cmH₂O. Quando a monitorização da pressão aplicada ao paciente não pode ser feita, recomenda-se utilizar a pressão mínima suficiente para normalizar e manter adequados os níveis de frequência cardíaca do neonato.

A ventilação com pressão positiva é feita na frequência de 40 a 60 movimentos/minuto, de acordo com a regra prática “aperta/solta/solta/aperta...”.

Quando o respirador mecânico manual estiver disponível, deve-se primeiro, com um balão inflável para teste, fixar o fluxo gasoso em 5-15 L/minuto, limitar a pressão máxima do circuito em 40 cmH₂O, selecionar a pressão inspiratória a ser aplicada em cada ventilação, em geral 20-25 cmH₂O, ajustar o PEEP ao redor de 4-6 cmH₂O e a concentração de oxigênio inicial em 100% (com capacidade para redução gradativa). Ao aplicar no paciente a máscara conectada ao respirador, após as primeiras ventilações, reajustar a pressão inspiratória de modo a visualizar o movimento torácico e auscultar a entrada de ar nos pulmões, desde que a frequência cardíaca do paciente tenha se normalizado. Ventilar com frequência de 40 a 60 movimentos/minuto.

A ventilação efetiva deve provocar inicialmente a elevação da frequência cardíaca e, a seguir, a melhora da coloração e do tônus muscular, para depois ocorrer o estabelecimento da respiração espontânea. Se o paciente apresentar movimentos respiratórios espontâneos e regulares com frequência cardíaca superior a 100 bpm, suspender a ventilação e oferecer oxigênio inalatório, diminuindo sua concentração gradativamente, enquanto são efetuados os procedimentos de rotina em sala de parto. Considera-se como falha da ventilação se, após 30 segundos do procedimento, o neonato mantém frequência cardíaca inferior a 100 bpm. Quando a ventilação é inadequada, verificar o ajuste entre face e máscara, a permeabilidade das vias aéreas (posicionando a cabeça, aspirando secreções e abrindo a boca do recém-nascido) e, finalmente, aumentar a pressão no balão.

Recomenda-se, durante períodos prolongados de ventilação ou quando a frequência cardíaca não estiver melhorando, inserir uma sonda orogástrica para diminuir a distensão gástrica e evitar regurgitação do conteúdo gástrico. O comprimento a ser inserido corresponde à distância da base do nariz ao lóbulo da orelha e deste até a metade da distância do apêndice xifóide ao coto umbilical.

5.3.2 Ventilação com Cânula Traqueal

A intubação traqueal é indicada se:

- Existe necessidade de aspiração traqueal, em neonatos deprimidos com líquido amniótico meconial.
- A ventilação com máscara facial é ineficaz ou prolongada, ou seja, após a correção de possíveis problemas técnicos relacionados ao seu uso, o recém-nascido não apresenta respiração espontânea efetiva.

- A aplicação de massagem cardíaca é necessária.
- Existe suspeita ou diagnóstico de hérnia diafragmática.

Considerar a intubação traqueal em prematuros com idade gestacional inferior a 30 semanas que receberão surfactante exógeno profilático de acordo com a rotina do serviço.

Lembrar que a indicação da intubação no processo de reanimação depende da habilidade e da experiência do profissional que está reanimando o concepto.

A intubação traqueal é realizada com laringoscópio infantil acoplado à lâmina reta no0 para o recém-nascido pré-termo e à lâmina reta no1 para o termo. As cânulas traqueais devem ser de diâmetro uniforme sem balão, com linha radiopaca e marcador de corda vocal. Em neonatos com idade gestacional menor que 28 semanas ou peso inferior a 1000g, utiliza-se cânula de diâmetro interno de 2,5mm; entre 28 e 34 semanas ou peso entre 1000-2000g, opta-se pelo diâmetro de 3,0mm; para os de idade gestacional entre 34 e 38 semanas e peso de 2000-3000g, indica-se a cânula de 3,5mm; e para os acima de 38 semanas ou de 3000g, a de 3,5-4,0mm. Deixar sempre à disposição uma cânula de diâmetro superior e outra inferior àquela escolhida.

A via de intubação preferencial na sala de parto é a oral, sendo a lâmina do laringoscópio introduzida no centro da cavidade oral, após estabilização da cabeça. Quando a lâmina estiver entre a base da língua e a valécula, elevá-la delicadamente a fim de expor a glote, evitando o pinçamento da epiglote. O movimento para visualizar a glote deve ser o de elevação da lâmina, nunca o de alavanca. Para facilitar a visualização das estruturas, pode-se aspirar delicadamente a região com sonda traqueal e pressão negativa de 100 mmHg. Ao identificar as estruturas anatômicas apropriadas, introduzir a cânula delicadamente pelo lado direito da boca, através das cordas vocais, até que a marcação alinhada ao lábio superior do neonato seja aproximadamente equivalente ao peso estimado do bebê (em kg) mais o número 6. Esta regra é utilizada com o intuito de localizar a extremidade distal da cânula no terço médio da traquéia, no nível das clavículas ao exame radiológico. Uma vez introduzida, segurar firmemente a cânula no local, pressionado-a com o dedo indicador contra o palato do paciente, enquanto o laringoscópio é retirado.

A confirmação da posição da cânula na traquéia é obrigatória, sendo prioritária nos recém-nascidos bradicárdicos que não estão respondendo às medidas de reanimação. Costuma-se confirmar a posição da cânula por meio da inspeção do tórax, ausculta das regiões axilares e gástrica, visualização de condensação na cânula traqueal e observação dos sinais vitais do recém-nascido. O sinal mais importante do bom posicionamento da cânula traqueal é a melhora da frequência cardíaca do paciente. Recomenda-se, se

possível, que a posição da cânula na traquéia seja confirmada também por meio da detecção do CO₂ exalado. O método mais utilizado é o colorimérico, no qual o detector é posicionado entre o conector da cânula e o balão. Quando há CO₂ exalado, sua coloração muda de violeta para amarelada. Se não há mudança de cor após alguns movimentos respiratórios, remover a cânula e retomar a ventilação com máscara para, a seguir, fazer nova tentativa de intubação. Trata-se de técnica confiável e rápida, exceto em pacientes com parada cardíaca ou com débito cardíaco muito comprometido.

Qualquer que seja a forma de confirmar a posição da cânula, se estiver adequada deve haver rápida melhora da frequência cardíaca e da cor do paciente.

O recém-nascido deve ser pré-oxigenado antes da tentativa de intubação e o auxiliar deve oferecer oxigênio inalatório por cateter colocado na região das narinas com fluxo de 5L/minuto. Diante do insucesso da intubação, após 20 segundos do início do procedimento, interromper os esforços, ventilar o recém-nascido com balão e máscara até restabelecer a frequência cardíaca e, a seguir, realizar nova tentativa.

Uma vez intubado o recém-nascido, inicia-se a ventilação com o balão, usando a mesma frequência e pressão descrita anteriormente. A melhora é considerada se, ao ventilar com a cânula traqueal, o neonato apresentar frequência cardíaca acima de 100 bpm. Nesta situação, após a retomada da respiração espontânea, a ventilação é suspensa, o neonato é extubado e procede-se às manobras de rotina de sala de parto.

Se o recém-nascido mantiver esforço respiratório irregular ou ausente, mas a frequência cardíaca for superior a 100 bpm, a ventilação por cânula traqueal deve ser mantida enquanto as manobras de rotina em sala de parto são realizadas.

A intubação traqueal é um procedimento que requer habilidade e treinamento continuado. Em mãos menos experientes, existe um elevado risco de complicações como hipoxemia, apnéia, bradicardia, pneumotórax, laceração de tecidos moles, perfuração de traquéia ou esôfago e aumento do risco de infecção.

6. Massagem Cardíaca

A asfixia pode desencadear vasoconstrição periférica, hipoxemia tecidual, diminuição da contratilidade miocárdica, bradicardia e, eventualmente, parada cardíaca. A ventilação adequada do recém-nascido reverte esse quadro na maioria dos pacientes. Quando o quadro persiste, apesar da ventilação efetiva dos pulmões do neonato, o procedimento seguinte a ser realizado é a massagem cardíaca.

Deve-se lembrar que, como a massagem cardíaca diminui a eficácia da ventilação, ela só

deve ser iniciada quando a expansão e a ventilação pulmonares estiverem bem estabelecidas. Assim, a massagem cardíaca só é iniciada se, após 30 segundos de ventilação com balão e cânula, realizada com técnica correta, o recém-nascido apresentar ou persistir com frequência cardíaca inferior a 60 bpm. A massagem cardíaca deve ser sempre acompanhada de ventilação com pressão positiva.

A compressão cardíaca é realizada no terço inferior do esterno por meio da técnica dos dois polegares ou dos dedos indicador e médio. A primeira técnica parece ser mais eficiente, além de ser menos cansativa. Recomenda-se que a profundidade da compressão englobe cerca de um terço da dimensão ântero-posterior do tórax, de maneira a produzir um pulso palpável. É importante comprimir e liberar o esterno, sem tirar os dedos do ponto de referência, pois durante a liberação ocorre a diástole cardíaca, com o enchimento coronariano e ventricular.

A ventilação e a massagem cardíaca são realizadas de forma sincronizada, mantendo-se uma relação de 3:1. Isto resulta em 120 movimentos a cada minuto: 90 de massagem e 30 ventilações, com o ritmo “1 e 2 e 3 e ventila e 1...” (os números 1, 2 e 3 se referem aos movimentos de massagem). Deve-se monitorizar a eficácia da massagem com a palpação do pulso do cordão umbilical ou braquial.

A melhora é considerada quando, após ventilação acompanhada de massagem cardíaca, o paciente apresentar frequência cardíaca acima de 60 bpm. Neste momento, interrompe-se a massagem. Se as respirações forem espontâneas e regulares e a frequência cardíaca estiver acima de 100 bpm, a ventilação também é suspensa. Caso contrário, assegurar a eficácia da ventilação e da massagem, antes de indicar o uso de adrenalina.

7. Medicações

A necessidade de medicação na reanimação em sala de parto é excepcional, desde que a ventilação e a massagem cardíaca sejam realizadas de forma efetiva. A bradicardia neonatal é, em geral, resultado da expansibilidade pulmonar insuficiente e/ou de hipoxemia acentuada. Assim, o procedimento mais importante para corrigir a bradicardia é a ventilação pulmonar adequada. Mas, se a frequência cardíaca permanece abaixo de 60 bpm a despeito de ventilação efetiva e de massagem cardíaca adequada, o uso de adrenalina, expensor de volume ou ambos está indicado. O emprego de bases e de antagonistas de opióides quase nunca é necessário e o de vasopressores pode ser útil após a reanimação.

Vale ressaltar que, no mínimo dois profissionais são necessários para ventilar e

massagear o recém-nascido. Quando há indicação de medicações na sala de parto, um terceiro profissional, com a atenção voltada de forma exclusiva para o bebê, vai precisar se integrar à equipe.

A via traqueal é, geralmente, a de acesso mais rápido para administrar medicações durante a reanimação. Ela só pode ser usada para a adrenalina e, mesmo assim, a absorção por via pulmonar é lenta e imprevisível. Desta forma, a via preferencial para a infusão de medicações na sala de parto é a veia umbilical. É importante evitar a inserção profunda do cateter, em nível hepático, e também a embolia gasosa pelo cateter. A cateterização da artéria umbilical não é recomendada de rotina na reanimação da sala de parto. Veias periféricas não são boas opções para o acesso venoso, devido à dificuldade de visualização no recém-nascido bradicárdico. A via intra-óssea é eventualmente empregada no recém-nascido quando a reanimação é feita em locais nos quais os profissionais não têm experiência com o cateterismo umbilical.

7.1 Adrenalina

Está indicada quando a ventilação adequada e a massagem cardíaca efetiva não obtiveram êxito no sentido de elevar a frequência cardíaca do recém-nascido acima de 60 bpm, durante a reanimação em sala de parto. A adrenalina não deve ser ministrada antes de se estabelecer a ventilação pulmonar efetiva.

A recomendação atual é que seja utilizada preferencialmente a via endovenosa na dose de 0,1-0,3 mL/kg/dose da solução a 1/10.000 (0,01-0,03 mg/kg). Lembrar que, em nosso meio, só é disponível a adrenalina a 1:1.000, sendo obrigatória a sua diluição a 1:10.000 (1 mL de adrenalina milesimal em 9,0 mL de soro fisiológico a 0,9%). Esta solução diluída a 1:10.000 de adrenalina deve ser acondicionada em seringas de 1,0 mL.

Enquanto o acesso venoso está sendo obtido, pode-se administrar uma única dose de adrenalina por via traqueal. Neste caso, usar também a solução a 1:10.000 (1 mL de adrenalina milesimal em 9,0 mL de soro fisiológico a 0,9%), mas acondicionar em seringa de 5,0 mL. Aplicar a dose de 0,3 a 1,0 mL/kg (0,03 a 0,10 mg/kg) desta solução. Lembrar que esta dose elevada de adrenalina não deve ser empregada por via endovenosa.

Quando não há reversão da bradicardia com o uso da adrenalina, pode-se repeti-la a cada 3-5 minutos (sempre por via endovenosa) e considerar uso de expansores de volume caso o paciente esteja pálido ou existam evidências de perda de volume sangüíneo ou choque. Vale lembrar que, quando não há reversão da bradicardia com o uso da adrenalina, antes de repetir ou administrar outras medicações, é importante

verificar se a ventilação com pressão positiva e a massagem cardíaca estão sendo feitas com a técnica correta e de forma eficaz.

7.2 Expansores de volume

Os expansores de volume podem ser necessários para reanimar o neonato com hipovolemia. A suspeita é feita se há perda de sangue ou existe sinais de choque hipovolêmico, como palidez, má perfusão e pulsos débeis. O expansor de escolha é a solução cristalóide isotônica (soro fisiológico 0,9% ou Ringer-lactato), na dose inicial é de 10 mL/kg por via endovenosa umbilical, em 5 a 10 minutos.

Com o uso do expansor, espera-se o aumento da pressão arterial e a melhora dos pulsos e da palidez. Se não houver resposta, pode-se repetir o expansor de volume e considerar, de forma excepcional, o uso do bicarbonato de sódio, desde que a ventilação e a massagem estejam sendo feitas de forma correta.

7.3 Outras Medicações

O bicarbonato de sódio é indicado de modo excepcional durante a reanimação prolongada, quando não houver resposta às outras medidas terapêuticas e com a segurança de que a ventilação e a massagem estão sendo aplicadas com a técnica correta. Lembrar que a hiperosmolaridade e a geração de gás carbônico promovidas pelo bicarbonato podem ser deletérias às funções miocárdica e cerebral do neonato. Nas raras ocasiões em que o bicarbonato for indicado, a dose a ser infundida, no mínimo em dois minutos, é de 2 mEq/kg da solução a 4,2% (0,5 mEq/mL), sempre por via endovenosa, em veia calibrosa, com infusão por período superior a 5 minutos.

O naloxone não é recomendado como integrante dos esforços iniciais para reanimar um recém-nascido que se encontra em depressão respiratória. Antes de considerar o uso do naloxone, é prioritário ventilar adequadamente o paciente para manter a frequência cardíaca e a cor.

8. Questões Éticas

As questões relativas às orientações para não iniciar a reanimação neonatal e/ou interromper as manobras são bastante controversas e dependem do contexto nacional, social, cultural e religioso. De modo geral, os princípios éticos que regem a reanimação

neonatal não devem ser diferentes daqueles aplicados a pacientes de outras faixas etárias. Em condições nas quais o prognóstico é incerto e a chance de sobrevivência com seqüelas muito graves é grande, o desejo dos pais deve ser levado em conta.

Considerar a interrupção dos esforços de reanimação, após a realização de todos os procedimentos com a técnica adequada, quando o bebê permanece em assistolia por mais de 10 minutos.

9. Consideração Final

O nascimento é o evento mais perigoso com o qual o ser humano se defronta durante toda a sua existência. É neste contexto que as considerações acima são colocadas, trazendo as renovações com embasamento científico para substituir as velhas práticas.

Veja o Fluxograma

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Guinsburg R, de Almeida MFB. Reanimação do recém-nascido. In: Ramires JAF, Timerman S, editores. Tratado de parada cardiorrespiratória - ciência e prática da ressuscitação. São Paulo: Manole; 2006; in press.
- International Liaison Committee on Resuscitation. Part 7: Neonatal resuscitation. Resuscitation 2005; 67:293-303.
- International Liaison Group on Cardiopulmonary Resuscitation. Part 7: Neonatal resuscitation. Circulation 2005; 112:III-91-9.
- International Liaison Group on Cardiopulmonary Resuscitation. Part 13: Neonatal resuscitation guidelines. Circulation 2005; 112:IV-188-95.
- Kattwinkel J. Textbook of Neonatal Resuscitation. 5th ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics/American Heart Association. 2006.
- Perlman JM. The science behind delivery room resuscitation. Clin Perinatol 2006;33:1-228.
- Tan A, Schulze A, O'Donnell CP, et al. Air versus oxygen for resuscitation of infants at birth. Cochrane Database Syst Rev. 2005:CD002273
- The International Liaison Committee on Resuscitation. The International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) - consensus on science with treatment recommendations for pediatric and neonatal patients: neonatal

Differential diagnosis and management of neonatal hypoglycemia

Mark A. Sperling, MD^{a,b,*}, Ram K. Menon, MD^{c,d}

^a*Department of Pediatrics, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, PA, USA*

^b*Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Children's Hospital of Pittsburgh, 3705 Fifth Avenue, Pittsburgh, PA 15213-2583, USA*

^c*Department of Pediatrics, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA*

^d*Division of Pediatric Endocrinology and Diabetes, C.S. Mott Children's Hospital, 1205 MPB Box 0718, 1500 E. Medical Center Drive, Ann Arbor, MI 48109-0718, USA*

A remarkable series of coordinated metabolic adaptations occurs at birth. At the instant when the placental blood supply is curtailed, the fetus, hitherto largely dependent on maternal blood for its glucose, must initiate endogenous glucose production to meet its needs of approximately 5 to 8 mg/kg/min, mostly for cerebral use—a rate three to four times that of adults [1–3]. Several systems interact to accomplish this switch to endogenous glucose production. Within minutes of umbilical cord cutting, there is a three- to fivefold surge in glucagon and catecholamines, which initiate glycogen breakdown. High endogenous growth hormone and cortisol facilitate the onset of gluconeogenesis within several hours, and insulin secretion is blunted so that serum concentrations of insulin fall [1–3]. Enzymatic systems for glycogen breakdown and gluconeogenesis must be in place, along with a supply of substrate in the form of fat and amino acids [4–6]. The initiation of milk feeding also is important because it likely participates in the induction of ketogenesis, which spares glucose for brain consumption and facilitates gluconeogenesis [7]. Hypoglycemia represents not a single entity but a defect in one of these major adaptive pathways. Because these same pathways function to protect infants, children, and adults from hypoglycemia during fasting, hypoglycemia is more likely to occur during food deprivation (ie, fasting) [2,3].

Hypoglycemia in newborns is a relatively common and important disorder. It occurs frequently as a transient disorder, particularly in premature and small-for-gestational-age infants [2,3,5,6]. Hypoglycemia also may persist and reoccur and cause significant morbidity, including seizures and permanent brain injury [8,9].

This article was supported in part by grants from the National Institutes of Health (DK07729 and DK49845) and the Renziehausen Trust.

* Corresponding author. 3705 Fifth Avenue, Pittsburgh, PA 15213-2583.

E-mail address: masp@pitt.edu (M.A. Sperling).

The transient forms generally represent developmental immaturity in gluconeogenesis and ketogenesis and possibly depletion of glycogen stores by peripartum stress and secretion of catecholamines [10]. The persistent forms of neonatal hypoglycemia may reflect inborn errors of gluconeogenesis, ketogenesis, or glycogen breakdown. Hypopituitarism with defects in the adrenocorticotrophic hormone (ACTH)-cortisol axis together with deficiency of growth hormone may produce relatively severe hypoglycemia in the newborn [2,3]. Persistent hyperinsulinism caused by congenital defects in the regulation of insulin, however, has emerged as the most common cause of persistent neonatal hypoglycemia in otherwise healthy infants [11].

This article uses the framework outlined above for a rational classification of neonatal hypoglycemia, which leads to systematic diagnosis and specific management.

Definition of hypoglycemia

There is some controversy as to the precise definition of hypoglycemia in newborns. Generally, healthy newborns can maintain blood glucose concentrations more than 40 mg/dL after the initial 12 hours of life. Low birth weight infants and infants with asphyxia are at greater risk for hypoglycemia by virtue of immaturity of gluconeogenic and ketogenic mechanisms, exhaustion of glycogen stores, and persistent hyperinsulinism. An arbitrary level of 40 mg/dL or less has been used as the classic standard for hypoglycemia. Others, however, argue that the brain of an infant may be no less sensitive to hypoglycemic injury than that of an older child, so the therapeutic goal should be maintenance of blood glucose above 60 mg/dL [10]. We believe that a reasonable compromise is the definition of hypoglycemia as a plasma glucose level below 50 mg/dL.

Symptoms and signs of hypoglycemia in neonates

In older children and adults, the classic symptoms of hypoglycemia are attributed to two major mechanisms. The first mechanism is the activation of the autonomic nervous system with release of catecholamines as a major counter-regulatory response to avoid hypoglycemia. This produces the symptoms of tachycardia, anxiety, sweating, and palpitations. A second set of symptoms and signs relates to deprivation of glucose by the brain, with progressive impairment in neurologic function that ultimately leads to hypoglycemic seizures and coma. As shown in Box 1, however, the symptoms and signs for neonates are nonspecific and include cyanotic spells, apnea, respiratory distress, refusal to feed, wilting spells, and myoclonic jerks. Ultimately, coma and convulsions also may occur. The nonspecific nature of cyanotic spells, "respiratory distress," refusal to feed, and somnolence suggests the importance of a high index of suspicion for the possibility of hypoglycemia in newborn infants.

Box 1. Symptoms and signs of hypoglycemia in infants

Cyanotic spells
Apnea
Respiratory distress
Refusal to feed
Subnormal temperature
Wilting spells
Myoclonic jerks
Somnolence
Convulsions

Classification of hypoglycemia

The transient forms of hypoglycemia in newborns predominantly affect premature or small-for-gestational-age infants, and they reflect immaturity of glucoregulatory mechanisms that involve substrate availability to maintain glucose production or their enzymatic effectors (Box 2). It is the paucity of

Box 2. Classification of neonatal hypoglycemia

Transient (days)

- Developmental immaturity of fasting adaptation: premature and small-for-gestational-age infant
- Peripartum stress: glycogen depletion
- Hyperinsulinemia: infant of mother with poorly controlled diabetes mellitus

Transient (weeks)

- Birth asphyxia or small-for-gestational-age infant
- Hyperinsulinemia

Persistent

- Hypopituitarism
- Inborn errors
 1. Glycogen breakdown or synthesis
 2. Gluconeogenesis
 3. Ketogenesis
- Congenital hyperinsulinism
- Other

endogenous substrate that is rate limiting; remarkably, hormones, receptors, and signaling cascades quickly adapt postnatally [1–6].

Infants born to mothers with diabetes mellitus also manifest transient hypoglycemia, which is associated with hyperinsulinemia and diminished glucagon responses [1]. Classically, these infants are macrosomic (ie, large for gestational age), but they cannot mobilize their surfeit of nutrient stores as glycogen and fat because of the restraining effects of the hyperinsulinemia [1]. Meticulous glycemic control during pregnancy and labor minimizes this and other perinatal complications [12]. Treatment consists of frequent and, if indicated, supplemental intravenous glucose at a rate not to exceed 5 to 10 mg/kg/min so as to avoid stimulation of endogenous insulin secretion and rebound hypoglycemia when the intravenous infusion is discontinued. Resolution generally occurs within 3 to 5 days after birth.

Some asphyxiated infants and some with intrauterine growth retardation display hypoglycemia that persists beyond 3 days of life. When measured, serum insulin levels may be inappropriately elevated but usually are less than 20 μ U/mL [13–15]. In a series of 38 such infants, the response to various secretagogues, including glucose, leucine, calcium, and tolbutamide, was similar to normal but different to those with K_{ATP} channel defects [15]. Most infants responded to diazoxide or could be managed solely by frequent feedings [15]. Resolution occurred at a mean age of 7 months but persisted for as long as 2.5 years in exceptional cases [15]. Hypoglycemia that persists beyond 3 days in asphyxiated infants or infants with intrauterine growth retardation requires exclusion of inappropriate hyperinsulinemia and treatment with diazoxide at a dose of 5 to 15 mg/kg/d. Octreotide was needed in one case. Such infants may be more common than previously appreciated; supplemental treatment with steroids, previously advocated, does not seem to be warranted.

Persistent hypoglycemia

Counterregulatory hormone deficiency

Deficiency of the counterregulatory hormones cortisol and growth hormone alone or in combination is the usual cause of neonatal hypoglycemia associated with an endocrine abnormality. Hypopituitarism, which causes various degrees of ACTH-cortisol or growth hormone deficiency, has an incidence of hypoglycemia of up to 20%. Hypoglycemia may be the presenting feature in the newborn with hypopituitarism. Clues to the existence of hypopituitarism as the cause of neonatal hypoglycemia include microphallus in the male infant, which reflects gonadotropin deficiency in utero, liver dysfunction with cholestatic features, and mid-line malformation, such as septo-optic dysplasia, in which nystagmus is a prominent feature. Of note, neonatal hypoglycemia with growth hormone deficiency may be associated with low or absent ketones, which mimics hyperinsulinemia or a fatty acid oxidation defect. By contrast, beyond the neonatal

period, the same deficiency in growth hormone secretion typically results in ketotic hypoglycemia. Note that growth hormone levels in serum in a normal newborn are 20 to 40 ng/mL in the first few days of life, so a value less than 10 ng/mL associated with hypoglycemia suggests hypopituitarism [2,3].

With hypoglycemia secondary to primary adrenal insufficiency, as occurs in congenital adrenal hyperplasia and X-linked congenital adrenal hypoplasia, electrolyte disturbances with hyponatremia and hyperkalemia or ambiguous genitalia provide the leading clue. Receptor defects in ACTH cause hypoglycemia, low cortisol, and significant hyperpigmentation because of the exaggerated melanocyte stimulating hormone (MSH)-like activity inherent in the processing of pro opio melanocorticotropin (POMC) to ACTH. In the newborn, ACTH resistance may be difficult to distinguish from adrenal hypoplasia. Generally, ACTH resistance caused by ACTH receptor defects is not associated with defects in mineralocorticoid secretion because the regulation of aldosterone is via the renin-angiotensin axis rather than by ACTH. Hyponatremia and hyperkalemia are not features, and aldosterone secretion is preserved, which allows distinction from adrenal hypoplasia, adrenal hemorrhage, or enzymatic defects in steroid biosynthesis.

In the neonate, measurement of growth hormone, cortisol, and ACTH and insulin and free fatty acids (FFA) in the critical sample taken at the time of hypoglycemia is essential for diagnostic evaluation. Deficiency of cortisol or growth hormone can be treated readily by appropriate replacement therapy. Glucagon deficiency is rare, although described; catecholamine deficiency is even rarer, if it exists at all [2,3].

Inborn errors of metabolism

Enzymatic errors of glycogen synthesis or breakdown, gluconeogenesis, and fatty acid oxidation defects are potentially important causes of hypoglycemia in the immediate newborn [2,7,16,17]. Because these entities generally require several hours of fasting for the defect to manifest as hypoglycemia, however, and because neonates are generally fed frequently and regularly at 3- to 4-hour intervals, many of these inborn errors do not manifest until beyond the newborn period. Figs. 1 and 2 outline the principal pathways of glycogen breakdown and gluconeogenesis and ketone body production from fatty acid oxidation. Major considerations are discussed in the following sections.

Glycogen storage disease

Hypoglycemia is a major manifestation of several of the glycogen storage diseases, most typically glucose 6-phosphatase deficiency, also known as glycogen storage disease-1 [16,17]. Massive hepatomegaly with hypoglycemia is the key clinical feature. Other biochemical abnormalities include marked increase in triglycerides so that the plasma may be creamy and dramatic increase

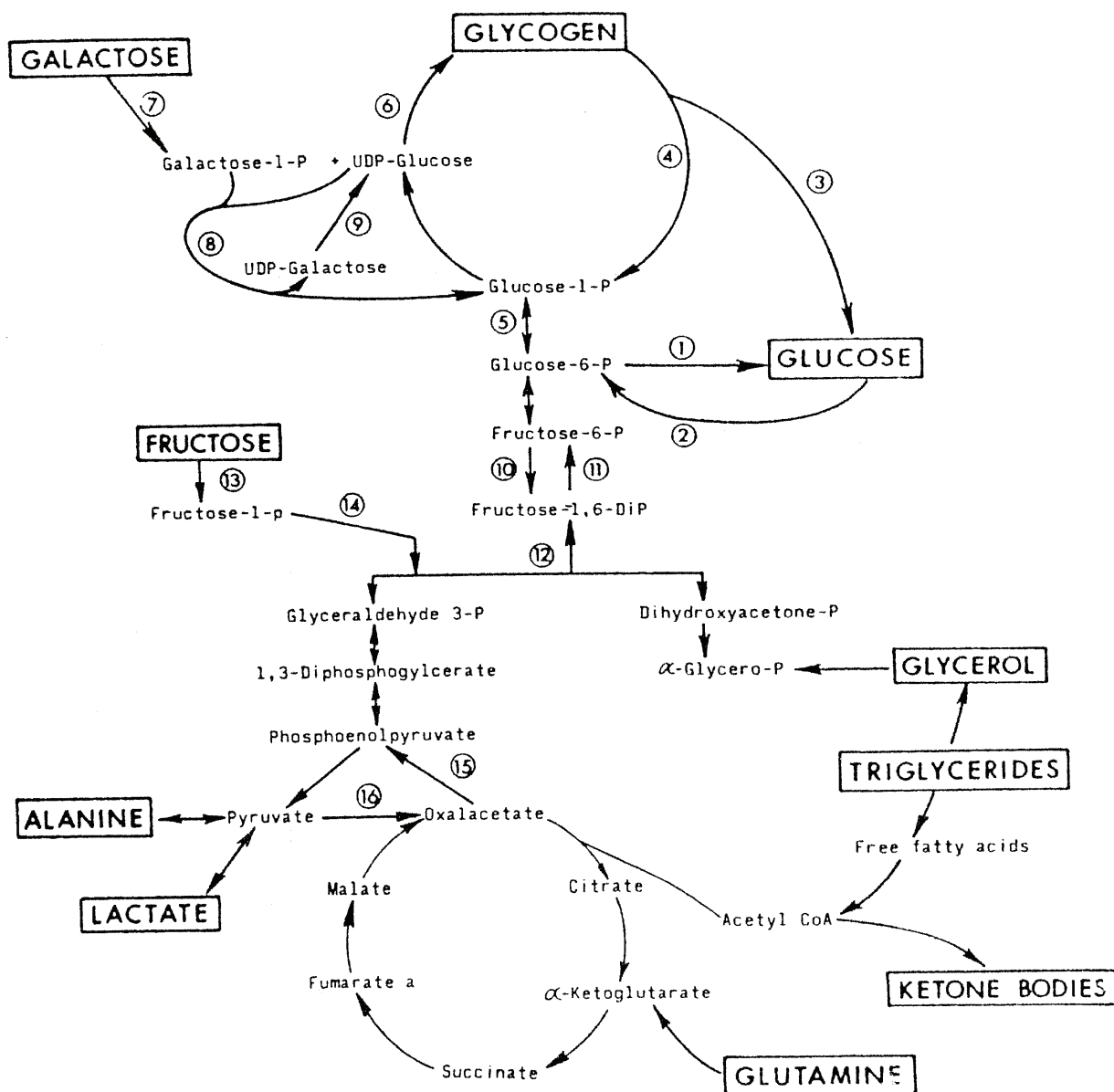


Fig. 1. Key metabolic pathways of intermediary metabolism. Disruption of the elements of these pathways may be pathogenetic in the development of hypoglycemia. Not shown is the hormonal control of these pathways. 1, glucose 6-phosphatase; 2, glucokinase; 3, amylo-1,6-glucosidase; 4, phosphorylase; 5, phosphoglucomutase; 6, glycogen synthetase; 7, galactokinase; 8, galactose 1-phosphate uridyl transferase; 9, uridine diphosphogalactose-4-epimerase; 10, phosphofructokinase; 11, fructose 1,6-diphosphatase; 12, fructose 1,6-diphosphate aldolase; 13, fructokinase; 14, fructose 1-phosphate aldolase; 15, phosphoenolpyruvate carboxykinase; 16, pyruvate carboxylase; UDP, uridine diphosphate. (From Pagliara AS, et al. Hypoglycemia in infancy and childhood. J Pediatr 1973;82: 365(Pt. 1), 558 (Pt 2); with permission.)

in lactate, which leads to metabolic acidosis with tachypnea and hyperventilation in an attempt to compensate for the metabolic acidosis. Hyperuricemia, hypophosphatemia, and abnormal platelet adhesiveness are other consistent features. Hepatomegaly may lead to the diagnosis shortly after birth, but clinical hypoglycemia is not usually evident for several reasons. First, lactate and ketones provide adequate alternate substrate to the brain so that central nervous system function is preserved and central nervous system symptoms of hypoglycemia are avoided. Second, the hypoglycemia of glycogen storage disease-1 occurs with fasting, but normal neonates are frequently and regularly fed, so that hypogly-

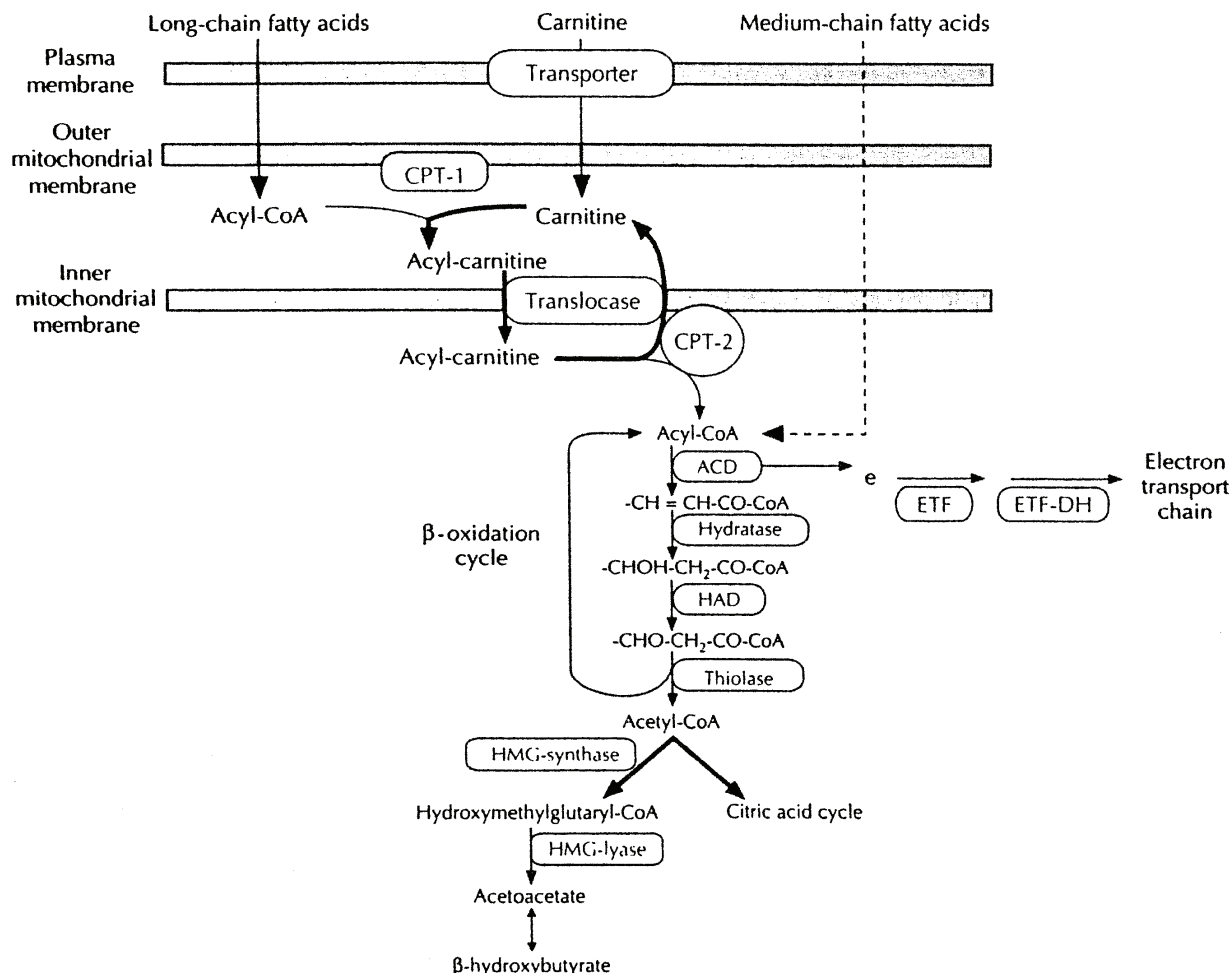


Fig. 2. The pathways of mitochondrial fatty acid oxidation and ketone body synthesis. ACD, acyl-CoA dehydrogenase; CPT-1 and CPT-2, carnitin palmitoyltransferase I and II; ETF, electron transferring flavoprotein; ETF-DH, electron transferring flavoprotein dehydrogenase; HAD, hydroxylacyl-CoA dehydrogenase. (From Stanley CA, Hale DE. Genetic disorders of mitochondrial fatty acid oxidation. Curr Opin Pediatr 1994;6:476; with permission.)

cemia is avoided. Diagnosis may be delayed by several weeks to months until massive hepatomegaly and growth retardation become evident.

Amylo-1,6-glucosidase deficiency, also known as debrancher deficiency or glycogen storage disease-3, has a phenotype similar to glycogen storage disease-1 and is an unlikely cause of hypoglycemia in the newborn. Liver phosphorylase and phosphorylase kinase deficiency are even less likely to present as hypoglycemia in the immediate newborn. Likewise, glycogen synthase deficiency causes hypoglycemia only during fasting because there is little glycogen to sustain glucose production without switching to gluconeogenesis. Because the defect is one of lack of glycogen synthase, there is no hepatomegaly, but there is ketosis from ketogenesis. These entities do not manifest in a newborn who is fed regularly. Generally, glycogen storage diseases are not a major consideration in the neonate [16,17].

Disorders of gluconeogenesis

The major potential defect in gluconeogenesis is fructose 1,6-diphosphatase deficiency (Fig. 1), which leads to defective gluconeogenesis from all precursors

below the level of fructose 1, 6-diphosphatase. Glycogen synthesis and breakdown remain intact, so hypoglycemia is only a feature of considerable fasting, an unlikely event in the fed neonate. When hypoglycemia occurs later in life, features are similar to glycogen storage disease-1, but hepatomegaly is caused by lipid rather than glycogen storage [2,3].

Galactosemia

Hypoglycemia in a neonate with jaundice with or without hepatomegaly is the hallmark of this entity. Neonatal *Escherichia coli* sepsis is also increased in this disease. The syndrome results from deficiency of galactose-1-phosphate uridyl transferase, the second step in galactose metabolism; uridine diphosphate galactose 4 isomerase may result in a similar syndrome. Either defect results in accumulation of galactose-1-phosphate, which is believed to be toxic to tissues and leads to impairment of intelligence, cataracts, liver enlargement, Fanconi syndrome, and ovarian but not testicular failure. Because galactose-restricted diets effectively minimize or reverse the classic features, this rare entity—with an incidence of 1:60,000 to 1:100,000 births—is part of extended neonatal screening in many centers. Biochemical and genetic testing is generally available for confirmation of diagnosis [2,3].

Hereditary fructose intolerance

Hereditary fructose intolerance is caused by deficiency in fructose-1-phosphate aldolase (Fig. 1). In the neonate, this results in symptoms only if breast milk or cow's milk is supplemented with fructose- or sucrose-containing formulas. Exposure to such fructose-containing foods leads to hypoglycemia because of inhibition of glycogen breakdown and gluconeogenesis by the accumulation of fructose-1-phosphate. The diagnostic clue is that symptoms occur rapidly after feeding. Dietary avoidance of fructose is the treatment of choice and is often learned by the patient by 1 year of age [2,3].

Fatty acid oxidation defect

Hypoglycemia that is caused by these defects is rare and is reviewed elsewhere [7]. Of note, the genes for the two rate-limiting enzymes of ketogenesis are not transcribed until approximately 12 hours of age in the rat, and the process is facilitated by milk feeding, which leads to synthesis of carnitine palmitoyl-transferase I (Fig. 2). A neonate with a severe inborn error of ketogenesis may present with hypoketotic severe hypoglycemia and failure to establish breastfeeding [7,10].

Congenital hyperinsulinism

Congenital hyperinsulinism is the most common cause of persistent hypoglycemia in newborn infants and encompasses several distinct entities under the generally accepted term “hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy” (HHI) (Box 3) [10,11].

HHI, previously termed “nesidioblastosis,” was the subject of considerable investigation, especially after the introduction of radioimmunoassays for insulin. Interest in this entity was considerable because inadequate control of hypoglycemia resulted in adverse neurologic outcomes, including mental retardation and seizures. By contrast, extensive pancreatectomy, which often involved more than 95% of the pancreas, only variably controlled hypoglycemia, often at the expense of later insulin-dependent diabetes mellitus [18]. The familial nature of this disease, its high prevalence in certain ethnic groups, and its distinct patterns of recessive or dominant inheritance clearly implicated genetic factors [19]. The seminal turning point was the cloning of the sulfonylurea receptor gene, SUR1, in 1995 [20]. Subsequently, it was shown that SUR1 was closely linked functionally to an inward rectifying potassium channel (Kir6.2) [21]. The genes for both SUR1 and Kir6.2 were in close proximity on chromosome 11, and together these proteins constituted the adenosine trinucleotide phosphate-regulated potassium channel (K_{ATP}) [22]. Mutations in the K_{ATP} were rapidly shown to be responsible for several different forms of HHI (Box 3) [23–25]. Together with other accumulating evidence concerning the regulation of insulin secretion in islets, especially by metabolizable and non-metabolizable sugars, amino acids, ions and drugs, it became possible to construct a model (Fig. 3). The model explains (1) the sites and potential mechanisms of action of drugs that close (sulfonylurea) and open (diazoxide) the K_{ATP} , (2) the mechanisms of leucine-stimulated insulin secretion, thereby explaining the entity previously known as leucine-sensitive

Box 3. Classification of genetic forms of hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy

- K_{ATP} channel defects
 1. SUR mutations
 2. Kir6.2 mutations
- Sporadic loss of heterozygosity
- Undefined
 1. Autosomal dominant
 2. Autosomal recessive
- Glucokinase-activating mutation
- Glutamate dehydrogenase – activating mutation
- Phosphomannose isomerase deficiency

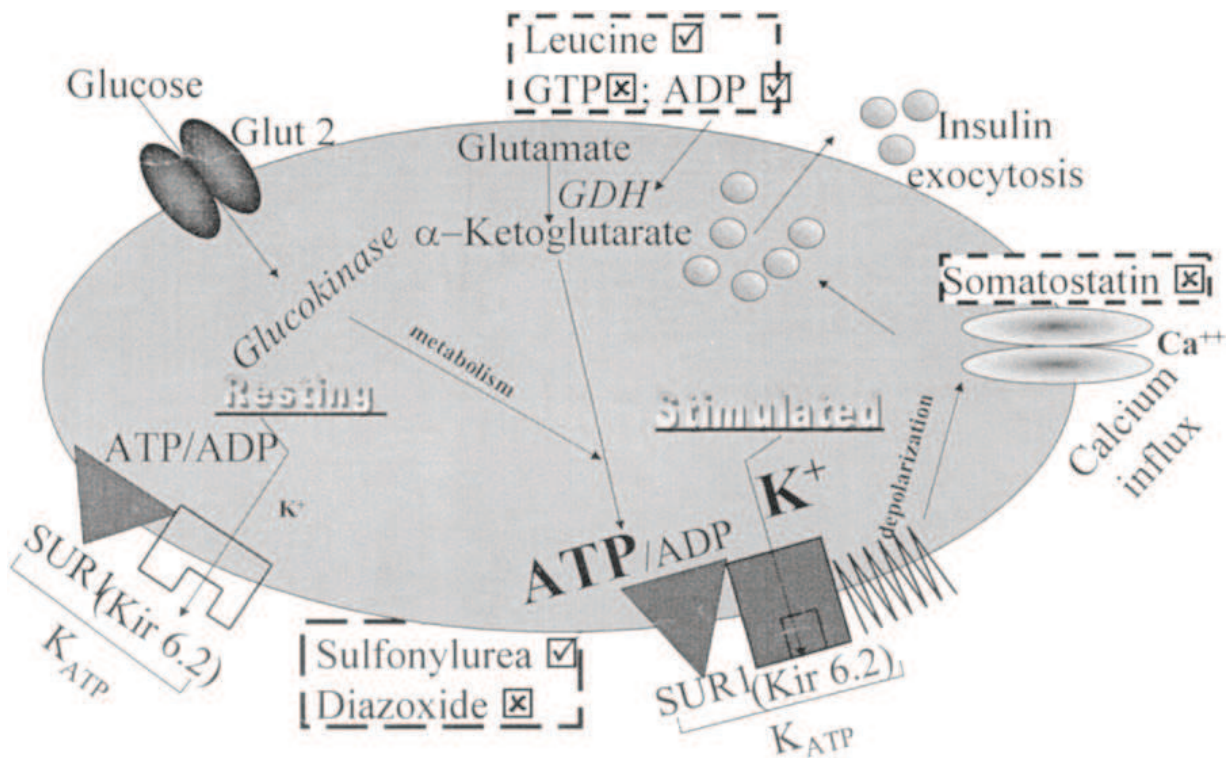


Fig. 3. Current model of mechanisms of insulin secretion by the β cell of pancreas. Glucose transported into the β cell by the insulin-dependent glucose transporter, GLUT 2, undergoes phosphorylation by glucokinase and is then metabolized, which results in an increase in the ATP:ADP ratio. The increase in the ATP:ADP ratio closes the K_{ATP} channel and initiates the cascade of events characterized by increase in intracellular K concentration, membrane depolarization, calcium influx, and release of insulin from storage granules. Leucine stimulates insulin secretion by allosterically activating glutamate dehydrogenase (GDH) and by increasing the oxidation of glutamate, thereby increasing the ATP:ADP ratio and closure of the K_{ATP} channel. X, inhibition; $\checkmark$, stimulation.

hypoglycemia, and (3) the site at which somatostatin, an inhibitor of secretory processes in various tissues, also inhibited insulin secretion. Finally, the model enabled a potential means to distinguish among various etiologic entities. For example, infusion of tolbutamide, a sulfonyleurea, should not elicit a substantial insulin response in persons with a SUR1 mutation, whereas calcium infusion in the same patient should elicit a brisk insulin response. Such approaches have been applied in infants with HHI in attempts to distinguish the functional defect, its characterization as diffuse or localized, and the potential medical or surgical therapy most appropriate for the patient [26–28].

It should be emphasized that mutations in potassium channels may underlie other diseases, such as benign familial neonatal convulsions, also called autosomal dominant epilepsy of infancy [29]. Potential other defects may underlie myocardial conduction disorders [30]. This is particularly germane because structurally related but functionally distinct SUR receptors (SUR2, 2A, 2B) exist in tissues such as cardiac and skeletal muscle and brain [31–33]. One form of a congenital disorder of glycosylation, phosphomannose isomerase deficiency, also has been demonstrated to be associated with hypoglycemia and hyperinsulinemia and is discussed briefly [34]. Box 3 lists a current classification of the genetic

Table 1

Correlation of clinical features with molecular defects in hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy

Type	Macrosomia	Hypoglycemia/ hyperinsulinemia	Family history	Molecular defects	Associated Clinical, biomedical, or molecular features	Response to medical management	Recommended surgical approach	Prognosis
Sporadic	Present at birth	Moderate/severe: in first days to weeks of life	Negative	?SUR1/Kir6.2	Loss of heterozygosity in microadenomatous tissue	Generally poor, may respond to somatostatin better than diazoxide	Partial pancreatectomy if frozen section shows β -cells crowding with small nuclei-microadenoma	Excellent
Autosomal recessive	Present at birth	Severe: in first days to weeks of life	Positive	SUR1/Kir6.2	Consanguinity is a feature in some populations	Poor	Subtotal more than 95% pancreatectomy if frozen section shows "giant" nuclei in β -cells diffuse hyperplasia	Guarded; 50% develop diabetes mellitus; 33% persist with hypoglycemia
Autosomal dominant	Unusual	Moderate: onset usually after 6 months of life	Positive	Glucokinase (activating)	None	Very good to excellent	Surgery usually not required; partial pancreatectomy only if medical management fails	Excellent
Autosomal dominant	Unusual	Moderate: onset usually after 6 months of life	Positive	Glutamate dehydrogenase (activating)	Modest hyperinsulinemia	Very good to excellent	Surgery usually not required	Excellent
Autosomal recessive	Absent at birth	Moderate: onset usually after 2–3 months of life	Negative	Phosphomannose isomerase deficiency	Protein losing enteropathy, liver disease	Clinical features improve with mannose supplements	Surgery not required	Good

forms of HHI. Table 1 presents an attempt at correlation of the clinical features with molecular defects. Specific comments and practical considerations follow.

Clinical considerations

Autosomal recessive hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy

Although uncommon to rare in the general population, with an incidence of approximately 1:30,000 births, the recessive forms may be as frequent as 1:2500 to 1:3000 live births in certain populations with a high rate of consanguinity in which mutation in SUR/Kir6.2 genes are common, such as certain Arabic and Ashkenazi Jewish populations [11]. This form usually presents in infancy with symptoms and signs secondary to hypoglycemia and hyperinsulinemia. Neuroglycopenia manifests as lethargy, seizures, and loss of consciousness. Many infants are macrosomic at birth, which reflects the growth-promoting effects of increased in utero secretion of insulin [35]. Laboratory measurements reveal levels of circulating insulin inappropriately elevated for the low blood glucose concentration. Whereas this has been a point of contention in the past, it is currently generally accepted that an insulin value of more than 5 $\mu\text{U/mL}$ is inappropriate during coexistent blood glucose concentrations of less than 40 mg/dL (<50 mg/dL of plasma). Functional hyperinsulinism manifests as decreased levels of free fatty acids and ketone bodies in blood, a robust rise in blood glucose after the parenteral administration of 1 mg of glucagon intramuscularly or intravenously, increased rates of glucose use as reflected in the elevated rates of glucose infusion necessary to maintain euglycemia (10–15 mg/kg/min or more), and decreased levels of serum insulin-like growth factor-binding protein-1 [36]. The latter is depressed by insulin but almost invariably is higher in other forms of hypoglycemia in which insulin is not the responsible factor.

Patients with this type of hypoglycemia frequently do not respond to medical management and require surgical intervention in the form of near-total pancreatectomy. Most mutations in the K_{ATP} channel responsible for this recessive form of HHI occur in the SUR1 subunit. Although such mutations may be distributed throughout the entire molecule, they are predominantly located within the nuclear binding fold-2 and transmembrane domains preceding nuclear binding fold-1. In patients of Ashkenazi Jewish descent, almost 90% of cases have one of two mutations in the nuclear binding fold-2 region (3993-9G→A; ΔF1388). There seems to be greater allelic heterogeneity in the affected non-Jewish populations. Mutations within Kir6.2 are less common than those in the SUR1 gene. The ΔF1388 mutation is associated with severe disease, which is compatible with the finding that this mutant channel is completely inactive in in vitro functional studies [11]. By contrast, mild disease is associated with the H125Q mutation, which is consistent with in vitro studies that this mutant protein retains some function. Conversely, the N188S mutation is associated with severe clinical disease despite minimal impairment in in vitro functional studies. The

in vitro functional studies are corroborated by in vivo studies that examined the acute insulin response to secretagogues, such as tolbutamide, leucine, or calcium [37]. These studies sometimes demonstrate partial responsiveness to tolbutamide and diazoxide with paradoxical heightened sensitivity to leucine, which puts these infants at risk for fasting and protein-fed (leucine) hypoglycemia.

Sporadic persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy

Although the familial forms of K_{ATP} channel defects are common in certain defined populations, most cases (>95%) of permanent hypoglycemia of infancy in the general population are sporadic and may or may not involve identified defects in the K_{ATP} channel [38–40]. In general, two types of histopathologic lesions, a focal and a diffuse form, characterize the sporadic types of HHI. Focal HHI represents approximately 25% to 50% of cases, whereas the remaining 50% to 75% have a diffuse histologic lesion [18,28]. The focal forms are characterized by focal adenomatous hyperplasia of islet-like cells with small beta cell nuclei packed closely together. By contrast, in the diffuse form, the islets of Langerhans throughout the entire pancreas are irregular in size with hypertrophied insulin-secreting cells that contain large abnormal beta cell nuclei. According to authorities, an intraoperative distinction between the two types of histologic lesions may guide the extent of pancreatectomy necessary (eg, near-total pancreatectomy for the diffuse form and only partial localized pancreatectomy for the localized form) [18,28].

In patients with the focal form, there are two simultaneous molecular changes. The first change consists of loss of a maternal allele in the p15 region of chromosome 11 [38,39]. Simultaneously, the paternal allele contains a mutation in the SUR1 gene, which is not balanced by a copy of the normal maternal allele. Thus, there has been a somatic reduction to hemizyosity or homozygosity for a paternal SUR1 mutation within the affected beta cells of the pancreas [38,39]. It is not yet clear whether all of the cases of focal hyperplasia are so affected. By contrast, constitutional heterozygosity is maintained in the diffuse forms of HHI. In one large series, approximately 75% of the patients with HHI and without a family history had no detectable mutation after analyzing all of the 39 exons of the SUR1 gene or the single exon of the Kir6.2 gene [19].

Despite the absence of recognized mutations, functional studies have shown absent K_{ATP} activity of the islets of some patients, which attests to the critical role of these channels in the pathogenesis of sporadic diffuse HHI. Lack of mutations within the K_{ATP} complex in this large number of patients with sporadic HHI but presumed abnormalities in the K_{ATP} function clearly point out how much remains to be discovered about proteins and genes that regulate K_{ATP} channels in the pancreas [40–43]. Some of these undefined conditions may be inherited in an autosomal dominant manner and some in an autosomal recessive manner [41,44]. The ability to distinguish the localized and diffuse forms is of critical importance, however. In one reported large series of 52 newborns who had similar clinical features preoperatively, 30 were found to have diffuse hyperplasia that required

near-total pancreatectomy, whereas 22 had focal adenomas. Among those 30 patients with near-total pancreatectomy, persistent hypoglycemia remained in 13, 7 had hyperglycemia, and 8 developed insulin-dependent diabetes mellitus. Only 3 patients maintained entirely normal glucose metabolism. By contrast, among the 22 patients with focal adenomas who had partial pancreatectomy, none had persistent hypoglycemia and all retained normal glucose values with normal hemoglobin A1C and normal oral glucose tolerance tests [18]. The ability to distinguish focal adenomatous changes that require only partial pancreatectomy versus the diffuse lesions that require near-total pancreatectomy has been the focus of research for the past 3 to 5 years [18,28,37].

Autosomal dominant hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy

In general, patients with autosomal dominant HHI have a relatively milder clinical presentation than patients with the autosomal recessive form of HHI. Affected patients usually are not large for gestational age at birth, do not present in the immediate neonatal period but rather at 3 to 9 months of age or later, and generally respond to medical therapy. Mutations are not in the SUR1 or Kir6.2 genes but rather in gain-of-function mutations in the glucokinase gene or glutamate dehydrogenase gene (Fig. 3). Heterozygous inactivating mutations in the glucokinase gene located on chromosome number 7 are responsible for one form of MODY, and homozygous inactivating mutations are responsible for permanent neonatal diabetes [45]. In the family with the activating glucokinase mutation, the substitution of methionine for valine at codon 455 (Val455Met) resulted in a change of affinity of the enzyme for glucose from 8.4 to 2.4 mM, with a consequent decrease in the threshold for insulin release to approximately 2 to 2.5 mM glucose in comparison with 4 to 5 mM in normal subjects. The age of onset and the severity of symptoms varied markedly, with onset in childhood accompanied by seizures to onset appearing first time in the third decade of life. Because the genetic defect of Val455Met was present in all of the affected family members, this mutation cannot be the sole explanation for the heterogeneity within the family [46].

With glutamate dehydrogenase gene-activating mutation, hyperinsulinism is accompanied by hyperammonemia [47,48]. Generally, these patients present in the first year of life with relatively mild episodes of symptomatic hypoglycemia and usually respond to medical therapy with, for example, diazoxide. The hyperammonemia is on the order of 80 to 100 $\mu\text{mol/L}$, but patients lack any signs or symptoms of hyperammonemia, such as lethargy or coma. Mutational analysis in the DNA has revealed several mutations within the gene for glutamate dehydrogenase. Functional enzymatic analysis also established that the enzyme was relatively insensitive to inhibition by guanine tri phosphate (GTP), which was confirmed by in vitro expression studies of one of the mutant glutamate dehydrogenase isoforms in which the expressed protein also displayed decreased sensitivity to GTP-induced inhibition.

Preoperative distinction between diffuse focal lesions: selective arterial infusion with hepatic venous sampling

The current model of the regulation of insulin secretion in pancreatic islets (Fig. 3) permits potential prediction of the nature and site of the defect. For example, in patients with homozygous mutations in the SUR1 gene, an infusion of tolbutamide, a sulfonylurea, should result in impaired insulin response compared with normal individuals, whereas calcium infusion should result in an exaggerated response (Fig. 3). Likewise, in patients with activating mutations of glutamate dehydrogenase, the infusion of leucine should result in an exaggerated response of insulin, whereas the infusions of calcium, glucose, and tolbutamide should remain essentially similar to that of controls. Selective intra-arterial infusions of these agents with hepatic venous sampling might permit the preoperative distinction of the nature of the defect without mutational analysis and with immediate practical results. This is the case for the glutamate dehydrogenase mutation as recently reported [48]. As Fig. 4 documents, however, the characteristic anticipated pattern of the acute insulin response in the autosomal recessive form of a homozygous SUR1 mutation also may be helpful. The arterial infusions of calcium into the superior mesenteric artery, the splenic artery, or the gastroduodenal artery with hepatic venous sampling could distinguish a local lesion, which would permit appropriate limited pancreatectomy to the benefit of the patient. This is not always the case, however, and it requires a combination of arterial stimulation with venous sampling, careful intraoperative histologic analysis, and surgical expertise to correct successfully the hypoglycemia in infants with HHI [18,28,37].

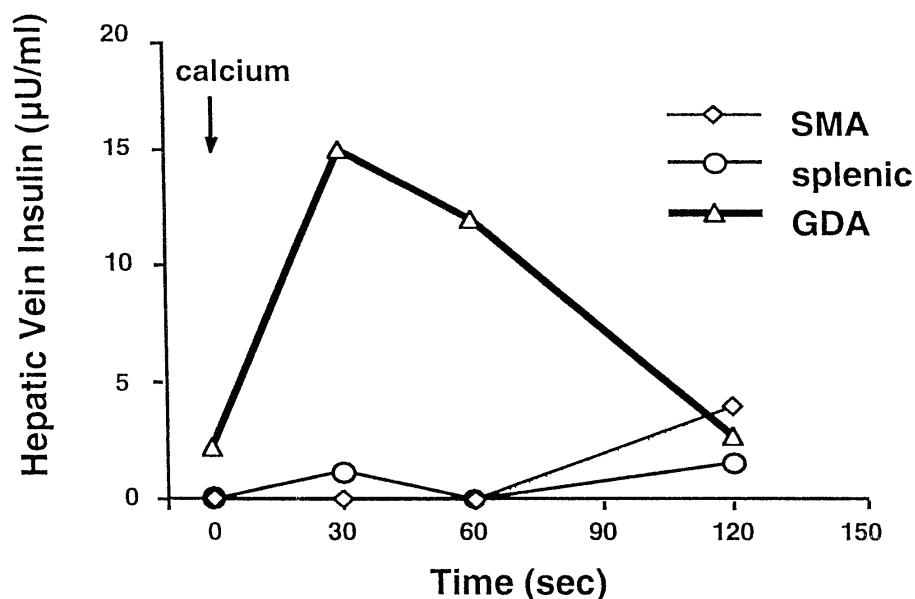


Fig. 4. This figure demonstrates the ability of a selective arterial calcium stimulation test to localize a focal adenoma that is causing hyperinsulinemia. Note that infusion of calcium into the superior mesenteric artery (SMA) and the splenic artery failed to increase insulin secretion, as measured from samples obtained via the hepatic vein. By contrast, calcium infusion to the gastroduodenal artery (GDA) caused a rapid rise in insulin secretion. (Data from Charles Stanley, MD; with permission.)

Phosphomannose isomerase deficiency

This entity defines a subgroup of patients with a congenital disorder of glycosylation, a family of disorders gaining recognition as important for their impact on the endocrine system [49]. Previously, the congenital disorders of glycosylation were referred to as carbohydrate-deficient glycoprotein syndromes and were chemically defined by abnormal isoelectric focusing patterns of serum transferrin. Patients with phosphomannose isomerase deficiency are classified into the congenital disorder of glycosylation syndrome type 1b, in which the block prevents the interconversion of fructose 6-phosphate and mannose 6-phosphate [34,49]. The phenotype is characterized by protein-losing enteropathy and liver disease, and the neurologic manifestations that prevail in other congenital disorder of glycosylation syndromes—including type 1a—are absent. Approximately 20 cases of congenital disorder of glycosylation type 1b have been described in the literature [49]. At least 1 of these cases manifested hypoglycemia and documented hyperinsulinism, which presented at approximately 3 months of life [34]. Because the formation of mannose 6-phosphate can be bypassed successfully by feeding mannose, which can be phosphorylated by hexokinase, the reported patient was treated with supplemental mannose at a dose of 0.17g/kg body weight six times a day. This treatment resulted in dramatic clinical improvement with normalization of blood glucose, liver function tests, and coagulation factors. Consequently, this treatable form of hyperinsulinemic hypoglycemia should be considered in the differential diagnosis, especially if accompanied by protein-losing enteropathy and abnormal liver function [34].

Remaining challenges

Three major challenges confront clinicians. First is that molecular diagnostic tests are available in only a limited number of centers, which limits the genetic counseling that can be given to parents of an affected infant or child. Second, the ability to distinguish focal from diffuse lesions is paramount for the future welfare of patients in terms of avoiding recurrent hypoglycemia and future insulin-dependent diabetes. Only a limited number of centers are exploring the techniques of selective arterial infusions with hepatic venous sampling as a means to localize preoperatively these lesions. Third, almost one fourth to one third of all patients with infantile hyperinsulinism have no known chemical or molecular basis.

Other causes of neonatal hypoglycemia

Hypoglycemia frequently complicates neonatal sepsis; its mechanisms are unclear and treatment is symptomatic. Hypoglycemia also is a feature of hyperviscosity syndrome; almost 20% of neonates with a hematocrit of 65% develop hypoglycemia. Treatment is symptomatic and mechanisms are unclear, although excessive glycolysis by red blood cells may play a role. Drug-induced

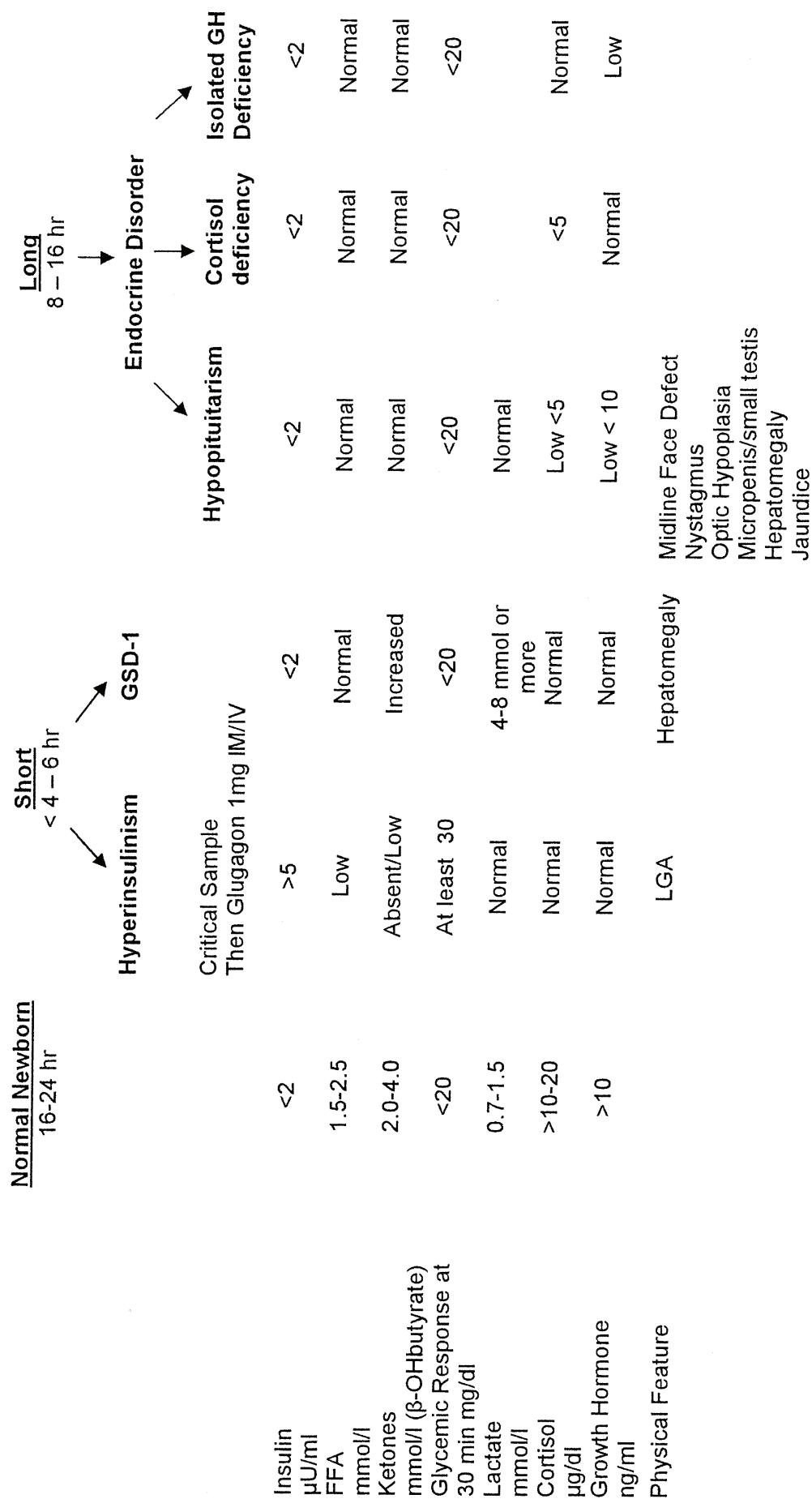


Fig. 5. Algorithmic approach to differential diagnosis of major causes of neonatal hypoglycemia based on duration of fasting needed to provoke the clinical and biochemical manifestations. Hypoglycemia is defined as <50 mg/dL. FFA is high (>2.5 μmol/L) and ketone (β-OHbutyrate) is low (<1.5 μmol/L) in any fatty acid oxidation defect.

hypoglycemia with insulin, oral hypoglycemic agents, or toxins is rare in young infants and virtually unknown in newborns. Maternal use of alcohol, propranolol, or salicylates may inhibit gluconeogenesis in the mother and fetus, which leads to hypoglycemia in the newborn. Defects in glucose transporters may be the cause of hypoglycemia. A defect in GLUT-1 glucose transporter has been described in two infants with a seizure disorder. Their cerebrospinal fluid was low in glucose and lactate despite normal plasma glucose concentration. Strictly speaking, they did not have hypoglycemia, although they did have hypoglycorrachia. The low lactate in cerebrospinal fluid distinguished this entity from bacterial meningitis, in which cerebrospinal fluid lactate is increased. Treatment with a ketogenic diet successfully reduced the severity of the seizures by providing ketones to the brain as a fuel source that was capable of bypassing the metabolic effects of the hypoglycorrachia [2].

Diagnostic approach and treatment

An algorithmic approach to the diagnosis of hypoglycemia in the newborn and infant is presented in Fig. 5. The appropriate treatment of neonatal hypoglycemia depends on the establishment of a specific diagnosis. Making the correct diagnosis is facilitated by obtaining data from the history, physical examination, and key laboratory aspects, including the hormonal profile and fuel responses at the time of hypoglycemia (ie, the “critical sample”). Because of the nonspecific nature of symptoms, a high index of suspicion is essential to perform a blood glucose test and exclude hypoglycemia in the newborn.

The most important clue in history is the duration of fasting or time since last meal before hypoglycemia manifests. Hypoglycemia that occurs within 4 to 6 hours of fasting is caused by either hyperinsulinism or a glycogen storage disease. The former is much more common and much more likely and is associated with low ketones and free fatty acids, as opposed to glycogen storage disease-1, in which ketones and especially lactic acid may be markedly elevated and free fatty acids may be normal. By contrast, fasting that takes 8 to 12 hours or more to provoke hypoglycemia usually implies a defect in gluconeogenesis, including deficiencies of the hormones, growth hormone, and cortisol. Clinical clues may include jaundice, micropenis, midline facial anomalies, nystagmus, and optic hypoplasia or dysplasia in individuals with hypopituitarism.

Defects that require more than 10 hours to evoke hypoglycemia are unlikely to manifest in a newborn because such infants are fed regularly. Other mild defects in gluconeogenesis, glycogen metabolism, and fatty acid oxidation generally present after 3 to 6 months and are not a major consideration in the newborn.

Summary

Persistent hypoglycemia in the neonate is most often caused by hyperinsulinemia. Recent discoveries in the molecular and biochemical regulation of

insulin secretion have increased dramatically our understanding of disorders responsible for syndromes of hyperinsulinemic hypoglycemia. This article focused on defects and disorders of the K_{ATP} channel, activating mutation of glucokinase and glutamate dehydrogenase, and other disorders that may be associated with specific phenotypes to permit appropriate targeted therapies. It is essential to evaluate these entities carefully because of the emerging evidence that at least half, if not more, have focal rather than diffuse disease. In the focal disease, localized excision is curative and prevents further hypoglycemia and future long-term hyperglycemia. By contrast, near-total pancreatectomy may be associated with persistent hypoglycemia in the newborn and with a greater risk of hyperglycemia in future years. Delay in diagnosis and appropriate therapy also can result in significant mental retardation. We do not understand the mechanisms or defects in many instances, including the reasons for hyperinsulinemic hypoglycemia with syndromes of perinatal hypoxia and with a specific entity of defective carbohydrate glycosylation. The former condition, however, can be treated successfully with diazoxide and frequent feeding, and the latter responds to supplemental mannose. Despite advances, almost half of all individuals with hyperinsulinemic hypoglycemia are not correctly categorized, which leaves much work for future research.

References

- [1] Menon RK, Sperling MA. Carbohydrate metabolism in neonatal adaptation: the transition to post-natal life. *Semin Perinatol* 1988;12:157–62.
- [2] Stanley CA, Thornton PA, Finegold DN, Sperling MA. Hypoglycemia in neonates and infants. In: Sperling MA, editor. *Pediatric endocrinology*. 2nd edition. Philadelphia: WB Saunders Co.; 2002. p. 135–59.
- [3] Sperling MA. Hypoglycemia. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Nelson textbook of pediatrics*. 17th edition. Philadelphia: WB Saunders Co.; 2004. p. 505–18.
- [4] Kalhan SC, Parimi P, Van Beek R, et al. Estimation of gluconeogenesis in newborn infants. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;281:E991–7.
- [5] Hume R, McGeechan A, Burchell A. Developmental disorders of glucose metabolism in infants. *Child Care Health Dev* 2002;28(Suppl 1):45–7.
- [6] Bazaes RA, Salazar TE, Pittaluga E, et al. Glucose and lipid metabolism in small for gestational age infants at 48 hours of age. *Pediatrics* 2003;111:804–9.
- [7] Stanley CA. Dissecting the spectrum of fatty acid oxidation disorders. *J Pediatr* 1998;132:384–6.
- [8] Hawdon JM. Hypoglycaemia and the neonatal brain. *Eur J Pediatr* 1999;158(Suppl 1):S9–12.
- [9] Menni F, deLonlay P, Sevin C, Touati G, Peigne C, Barbier V, et al. Neurologic outcomes of 90 neonates and infants with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia. *Pediatrics* 2001;3:476–9.
- [10] Stanley CA, Baker L. The causes of neonatal hypoglycemia. *N Engl J Med* 1999;340:1200–1.
- [11] Sperling MA, Menon RK. Hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy: recent insights into ATP-sensitive potassium channels, sulfonylurea receptors, molecular mechanisms, and treatments. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;4:695–708.
- [12] Fraser R. Managing diabetes in pregnancy. *Practitioner* 2002;246:325–30.
- [13] Clark W, O'Donovan D. Transient hyperinsulinism in an asphyxiated newborn infant with hypoglycemia. *Am J Perinatol* 2001;4:175–8.

- [14] Bhowmick SK, Lewandowski C. Prolonged hyperinsulinism and hypoglycemia in an asphyxiated, small for gestation infant: case management and literature review. *Clin Pediatr* 1989;12: 575–8.
- [15] Hoe FM, Thornton P, Steinmuller LA, et al. Perinatal stress hyperinsulinism differs from genetic hyperinsulinism due to mutations in K_{ATP} channel or glutamate dehydrogenase. *Pediatr Res* 2003;53:155A.
- [16] Wolfsdorf JJ, Holm IA, Weinstein DA. Glycogen storage disease: phenotypic, genetic and biochemical characteristics, and therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;4:801–23.
- [17] Wolfsdorf JJ, Weinstein DA. Glycogen storage diseases. *Rev Endocr Metab Disord* 2003;4: 95–102.
- [18] deLonlay-Debeney P, Poggi-Travert F, Fournet JC, Sempoux C, Vici CD, Brunelle F, et al. Clinical features of 52 neonates with hyperinsulinism. *N Engl J Med* 1999;15:1169–75.
- [19] deLonlay P, Fournet JC, Touati G, Groos MS, Martin D, Sevin C, et al. Heterogeneity of persistent hyperinsulinemic hypoglycaemia: a series of 175 cases. *Eur J Pediatr* 2002;1:37–48.
- [20] Aguilar-Bryan L, Nichols CG, Wechsler SW, et al. Cloning of the beta cell high-affinity sulfonylurea receptor: a regulator of insulin secretion. *Science* 1995;268:423–6.
- [21] Philipson LH, Steiner DF. Pas de deux or more: the sulfonylurea receptor and K^+ channels. *Science* 1995;268:372–3.
- [22] Doyle DA, Cabral JM, Pfuertner RA, et al. The structure of the potassium channel: molecular basis of K^+ conduction and selectivity. *Science* 1998;280:69–77.
- [23] Thomas PM, Cote GJ, Wohlik N, et al. Mutations in sulfonylurea receptor gene in familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Science* 1995;268:426–9.
- [24] Thomas P, Ye Y, Lightner E. Mutation of the pancreatic islet inward rectifier Kir6.2 also leads to familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Hum Mol Genet* 1996; 5:1809–12.
- [25] deLonlay P, Touati G, Robert JJ, Saudubray JM. Persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Semin Neonatol* 2002;1:95–100.
- [26] Ferry RJ, Kelly A, Grimberg A, et al. Calcium-stimulated insulin secretion in diffuse and focal forms of congenital hyperinsulinism. *J Pediatr* 2000;137:239–46.
- [27] Kelly A, Ng D, Ferry Jr RJ, Grimberg A, Koo-McCoy S, Thornton PS, et al. Acute insulin responses to leucine in children with hyperinsulinism/hyperammonemia syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;8:3724–8.
- [28] Stanley CA, Thornton PS, Ganguly A, et al. Preoperative evaluation of infants with focal or diffuse congenital hyperinsulinism by intravenous acute insulin response tests and selective pancreatic arterial calcium stimulation. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:288–96.
- [29] Beiervert C, Schroeder BC, Kubisch C, et al. A potassium channel mutation in neonatal human epilepsy. *Science* 1998;279:403–6.
- [30] Marban E. The surprising role of vascular K (ATP) channels in vasospastic angina. *J Clin Invest* 2002;2:153–4.
- [31] Yamada K, Ji JJ, Yuan H, Miki T, Sato S, Horimoto N, et al. Protective role of ATP-sensitive potassium channels in hypoxia-induced generalized seizure. *Science* 2001;292:1543–6.
- [32] Aguilar-Bryan L, Bryan J. Molecular biology of adenosine triphosphate-sensitive potassium channels. *Endocr Rev* 1999;2:101–35.
- [33] Aguilar-Bryan L, Bryan J, Nakazaki M. Of mice and men: K (ATP) channels and insulin secretion. *Recent Prog Horm Res* 2001;56:47–68.
- [34] de Lonlay P, Cuer M, Vuillaumier-Barrot S, Beaune G, Castelnau P, Kretz M, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia as a presenting sign in phosphomannose isomerase deficiency: a new manifestation of carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome treatable with mannose. *J Pediatr* 1999;3:379–83.
- [35] Menon RK, Sperling MA. Insulin as a growth factor. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996;3: 633–47.
- [36] Levitt Katz LE, Satin-Smith MS, Collett-Solberg P, Thornton PS, Baker L, Stanley CA, et al. Insulin-like growth factor binding protein-1 levels in diagnosis of hypoglycemia caused by hyperinsulinism. *J Pediatr* 1997;2:171–3.

- [37] Chigot V, DeLonlay P, Nassogne MC, Laborde K, Delagne V, Fournet JC, et al. Pancreatic arterial calcium stimulation in the diagnosis and localization of persistent hyperinsulinemic hypoglycaemia of infancy. *Pediatr Radiol* 2001;9:650–5.
- [38] Verkarre V, Fournet JC, deLonlay P, Gross-Morand MD, Devillers M, Rahier J, et al. Paternal mutation of the sulfonylurea receptor (SUR1) gene and maternal loss of 11p15 imprinted genes lead to persistent hyperinsulinism in focal adenomatous hyperplasia. *J Clin Invest* 1998;7:1286–91.
- [39] DeLonlay P, Fournet JC, Rahier J, Gross-Morand MS, Poggi-Travert F, Foussier V, et al. Somatic deletion of the imprinted 11p15 region in sporadic persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy is specific of focal adenomatous hyperplasia and endorses partial pancreatectomy. *J Clin Invest* 1997;4:802–7.
- [40] Seino S, Iwanaga T, Nagashima K, Miki T. Diverse roles in K(ATP) channels learned from Kir6.2 genetically engineered mice. *Diabetes* 2000;3:311–8.
- [41] Huopio H, Reimann F, Ashfield R, Komulainen J, Lenko HL, Rahier J, et al. Dominantly inherited hyperinsulinism caused by a mutation in sulfonylurea receptor type 1. *J Clin Invest* 2000;7:897–906.
- [42] Straub SG, Cosgrove KE, Ammala C, Shepherd RM, O'Brein RE, Barnes PD, et al. Hyperinsulinism of infancy: the regulated release of insulin by KATP channel-independent pathways. *Diabetes* 2001;2:329–39.
- [43] Clayton PT, Eaton S, Aynley-Green A, Edginton M, Hussain K, Krywawych S. Hyperinsulinism in short-chain 1–3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency reveals the importance of beta-oxidation in insulin secretion. *J Clin Invest* 2001;3:457–65.
- [44] Thorton PS, Satin-Smith MS, Herold K, Glaser B, Chiu KC, Nestorowicz A, et al. Familial hyperinsulinism with apparent autosomal dominant inheritance: clinical and genetic differences from autosomal recessive variant. *J Pediatr* 1998;1:9–14.
- [45] Polychronakos C. New insights into the genetics of neonatal diabetes. *Rev Endocr Metab Disord* 2003;1:19–22.
- [46] Glaser B, Kesavan P, Heyman M, Davis E, Cuesta A, Buchs A, et al. Familial hyperinsulinism caused by an activating glucokinase mutation. *N Engl J Med* 1998;4:226–30.
- [47] Stanley CA, Lieu YK, Hsu BY, et al. Hyperinsulinism and hyperammonemia in infants with regulatory mutations of the glutamate dehydrogenase gene. *N Engl J Med* 1998;19:1352–7.
- [48] Huijmans JG, Duran M, deKlerk JB, Rovers MJ, Scholte HR. Functional hyperactivity of hepatic glutamate dehydrogenase as a cause of the hyperinsulinism/hyperammonemia syndrome: effect of treatment. *Pediatrics* 2000;3:596–600.
- [49] Miller BS, Freeze HH. New disorders in carbohydrate metabolism: congenital disorders of glycosylation and their impact on the endocrine system. *Rev Endocr Metab Disord* 2003;1:103–13.

Capítulo III – Tratamento

1. OBJETIVOS DO TRATAMENTO DA ASMA

Os objetivos principais do tratamento da asma são:

- Controlar sintomas
- Prevenir limitação crônica ao fluxo aéreo
- Permitir atividades normais – trabalho, escola e lazer
- Manter função pulmonar normal ou a melhor possível
- Evitar crises, idas à emergência e hospitalizações
- Reduzir a necessidade do uso de broncodilatador para alívio
- Minimizar efeitos adversos da medicação
- Prevenir a morte

2. MEDICAMENTOS MAIS UTILIZADOS

Os medicamentos para asma podem ser divididos em duas categorias, conforme o objetivo da sua utilização: 1) fármacos para melhora dos sintomas agudos (β_2 -agonistas com rápido início de ação, brometo de ipratrópio e aminofilina); 2) fármacos para manutenção, usados para prevenir os sintomas (corticosteróides inalatórios e sistêmicos, cromonas, antagonistas de leucotrienos, β_2 -agonistas de longa duração e teofilina de liberação lenta).

2.1. BRONCODILATADORES β_2 -AGONISTAS

Os broncodilatadores mais usados na prática clínica são os β_2 -agonistas, que podem ser classificados em de curta ação, como o salbutamol, a terbutalina e o fenoterol, cujo efeito broncodilatador dura aproximadamente quatro a seis horas, ou de longa ação, como o salmeterol e o formoterol, com efeito de até 12 horas.

A maioria dos efeitos dos β_2 -agonistas é mediada pela ativação da adenilciclase e da produção intracelular de AMP cíclico⁽¹⁾. O β -receptor é constituído de sete domínios inseridos na membrana celular, dispostos em círculo. Os β_2 -agonistas de curta duração estimulam domínios alcançados externamente, enquanto os de longa duração devem penetrar na membrana para estimular lateralmente o receptor, daí seu início retardado de ação⁽²⁾. O formoterol exibe os dois mecanismos de ação, sendo de longa duração e de início rápido de ação.

O β -receptor é acoplado à proteína G e sua ligação leva a subunidade da proteína G a estimular a adenilciclase e a produção de AMP cíclico⁽²⁾. Este ativa a proteína quinase A, que produz a maioria dos efeitos celulares do β -receptor.

Os β_2 -agonistas são parcialmente seletivos para os receptores β_2 , concentrando o seu efeito sobre a musculatura brônquica e poupando o sistema cardiovascular de paraefeitos indesejáveis.

Os broncodilatadores β_2 -agonistas de curta ação são as medicações de escolha para o alívio dos sintomas da asma, enquanto os β_2 -agonistas de longa ação são fármacos que, associados à terapia de manutenção com corticosteróides inalatórios, atuam para o melhor controle dos sintomas⁽³⁾.

O emprego de β_2 -agonistas de curta duração como tratamento isolado de manutenção não é recomendado; o uso freqüente (mais de duas vezes por semana) indica necessidade de tratamento antiinflamatório⁽⁴⁾.

Quando administrados por via inalatória, esses medicamentos resultam em menos taquicardia e tremor. Raramente desencadeiam arritmias graves. As opções disponíveis para uso inalatório são: solução para nebulização, aerossol dosimetrado e inaladores de pó. Em doses elevadas, podem contribuir para hipopotassemia. Efeitos centrais são incomuns e incluem cefaléia, ansiedade, sedação, fadiga, náuseas e vômitos. Pode haver hipoxemia, em geral discreta, por piora da relação ventilação/perfusão. Em tratamento intensivo, os β_2 -agonistas têm sido empregados por via endovenosa ou subcutânea.

Os β_2 de longa duração têm efeito por até 12 horas. Duas preparações são disponíveis: salmeterol e formoterol. O início de ação do formoterol é rápido, semelhante ao dos β_2 de curta duração (um minuto), ao passo que o salmeterol tem início de ação em 20 minutos, com pico de efeito entre duas e três horas, aproximadamente.

Esses medicamentos não têm ação antiinflamatória, não devendo ser usados isoladamente para o tratamento da asma⁽⁵⁻⁹⁾.

Em caso de crise, um β_2 de ação rápida deve ser preferido, não se reduzindo seu efeito se tiver havido uso prévio de β_2 de ação prolongada (locais distintos de estimulação do β -receptor)⁽¹⁰⁾. Entretanto, há evidências de que o formoterol induza melhor controle da asma que os β_2 de curta ação, podendo ser também utilizado como droga de resgate⁽¹¹⁾.

À semelhança dos agentes de curta duração, pode-se demonstrar tolerância em nível laboratorial, com perda do efeito broncoprotetor, com o uso contínuo destes agentes, porém a importância clínica não foi estabelecida.

Os efeitos adversos dos β_2 de ação prolongada são semelhantes aos dos β_2 de curta duração e incluem tremor, taquicardia e hipocalemia^(12,13).

Vários estudos demonstraram que a adição de β_2 -agonistas de ação prolongada ao corticosteróide inalado leva a melhor controle da asma do que a duplicação da dose do corticosteróide⁽¹⁴⁻¹⁷⁾.

2.2. ANTICOLINÉRGICOS

O brometo de ipratrópio é o único anticolinérgico disponível para uso inalatório no Brasil. Seu efeito broncodilatador se deve à redução do tônus colinérgico intrínseco das vias aéreas. Possui início lento de ação, com efeito máximo entre 30 minutos e uma hora após a administração⁽¹⁸⁾. Sua ação broncodilatadora é inferior à dos β_2 -agonistas e sua utilização é limitada no manejo da asma a longo prazo. Na asma aguda grave, tem efeito adicional aos β_2 -agonistas com comprovada relação custo-efetividade⁽¹⁹⁾. O brometo de ipratrópio é o tratamento de escolha para broncoespasmo induzido por betabloqueadores.

2.3. XANTINAS

A teofilina e a aminofilina são broncodilatadores de baixa potência e elevado risco de efeitos colaterais⁽²⁰⁾. Todavia, além de broncodilatadoras, as xantinas parecem ter alguma ação antiinflamatória, equiparável à dose baixa de beclometasona inalatória ou equivalente⁽²¹⁾.

A aminofilina é uma opção secundária de broncodilatador para alívio imediato dos sintomas da asma⁽²²⁾. Seu uso como medicação de alívio deve restringir-se a pacientes hospitalizados, de preferência em infusão contínua.

As teofilinas de liberação lenta podem ser administradas como fármacos de controle, para evitar exacerbações^(21,23). São superiores às de ação curta por determinarem menor oscilação dos níveis séricos, melhorarem a adesão e oferecerem melhor proteção contra a asma noturna. Entretanto, sua eficácia para o controle de sintomas noturnos é inferior à obtida com uso dos β_2 -agonistas de longa duração, por via inalatória⁽²⁴⁾.

A margem terapêutica das xantinas é muito estreita, isto é, a dose tóxica é próxima da dose terapêutica. Por outro lado, seus níveis séricos, devido ao seu metabolismo hepático, podem ser marcadamente afetados por diversos fatores, incluindo idade, dieta, doenças e interações com outras drogas, tudo contribuindo para a complexidade no uso seguro destas medicações⁽²⁰⁾. Entre as drogas utilizadas para tratamento da asma, as xantinas têm o maior potencial para toxicidade grave. Sintomas gastrointestinais podem ser intoleráveis para alguns pacientes, mesmo nas doses terapêuticas usuais. No início do tratamento os efeitos colaterais podem ser reduzidos por elevação gradual das doses. Náuseas, diarreia, vômitos, cefaléia, irritabilidade e insônia são comuns quando a concentração sérica excede 20mcg/ml, e convulsões, encefalopatia tóxica, hipertermia, dano cerebral e morte podem ocorrer em concentrações séricas maiores⁽²⁰⁾. Hiperglicemia, hipocalcemia, hipotensão e arritmias cardíacas podem também ocorrer, especialmente após superdosagem aguda. Pacientes idosos e lactentes têm maior risco de toxicidade.

A bamifilina é uma xantina com menor incidência de efeitos colaterais (exceto reações de pele), mas faltam estudos comparando sua eficácia em relação à teofilina.

2.4. CORTICOSTERÓIDES

São os fármacos de escolha no tratamento de manutenção dos pacientes com asma persistente. Após penetrar na célula, o corticosteróide une-se a um receptor, sendo então transportado ao núcleo, onde se liga a seqüências do DNA, resultando em indução ou supressão de diversos genes envolvidos na produção de citocinas, moléculas de adesão e receptores relevantes no processo da inflamação⁽²⁵⁾. Estudos de biópsias brônquicas em pacientes com asma demonstraram que os corticosteróides inalados reduzem o número e a ativação das células inflamatórias e a HR das vias aéreas. Enquanto a redução dos sintomas é rápida, melhora significativa da inflamação e da função pulmonar ocorrem em dias ou semanas, e a modificação da HR, ao longo de vários meses.

2.4.1. CORTICOSTERÓIDES INALATÓRIOS

Os corticosteróides inalatórios são os fármacos que oferecem melhor relação custo/risco/benefício para o controle da asma persistente. Sua utilização tem sido associada à redução da mortalidade e das hospitalizações por asma^(3,4,26).

A terapia inalatória com corticosteróides na asma só foi possível com a introdução de agentes que reuniram máxima potência tópica e mínima biodisponibilidade sistêmica. Estas características foram alcançadas com os agentes lipossolúveis de alta afinidade ao receptor e rápida inativação na primeira passagem pelo fígado, após absorção sistêmica. Logo após o uso do corticosteróide inalado, parte da droga depositada na orofaringe é deglutida e absorvida. A biodisponibilidade sistêmica total é a soma das frações absorvidas do pulmão, trato digestivo e mucosa oral⁽²⁵⁾.

Existem, entretanto, diferenças de potência clínica quando as doses nominais das diversas preparações são comparadas: flunisolida $\approx$ triamcinolona < beclometasona < budesonida < fluticasona (Quadro 1)⁽³⁾. Budesonida e fluticasona têm melhor índice terapêutico que os demais.

QUADRO 1 Comparação de potência tópica entre corticosteróides	
Droga	Potência tópica
Beclometasona	600
Budesonida	980
Flunisolida	330
Fluticasona	1.200
Triamcinolona	330

Os dispositivos para administração podem afetar a potência terapêutica dos corticosteróides inalatórios. A budesonida por sistema Turbuhaler® tem deposição duplicada em relação ao aerossol dosimetrado, aumentando a eficácia clínica⁽²⁷⁾.

Consideram-se doses baixas/médias de corticosteróides inalatórios as inferiores a 800mcg de beclometasona/dia em adultos e 400mcg/dia em crianças, e, doses altas, acima desses valores⁽³⁾.

Os corticosteróides inalatórios são usualmente utilizados duas vezes ao dia. Em pacientes graves, ou durante exacerbações, a frequência poderá ser elevada para três ou quatro vezes ao dia^(28,29).

2.4.2. CORTICOSTERÓIDES SISTÊMICOS

Prednisona ou prednisolona são os corticosteróides mais utilizados e, por terem meia-vida intermediária, induzem menos efeitos colaterais.

Os corticosteróides orais para controle podem ser necessários em alguns pacientes com asma persistente grave, não estabilizados com outros medicamentos. Deve-se buscar a dose mínima suficiente para controlar cada paciente e administrá-la de uma só vez. Uso em dias alternados pode reduzir os efeitos adversos.

Os corticosteróides sistêmicos são essenciais nas exacerbações quando não há resposta satisfatória aos broncodilatadores, devem ser usados precocemente, e preferencialmente por via oral. A dose, a duração do seu uso e a via de administração dependem da gravidade da crise, da história prévia de exacerbações graves, do uso prévio de corticosteróide e da dose do corticosteróide inalatório em uso corrente. Em pacientes com exacerbações leves, em uso de doses baixas de corticosteróide inalatório, a dose pode ser apenas aumentada. Em crises graves ou em pacientes já em uso de doses elevadas de corticosteróide inalatório, corticosteróide oral ou parenteral deve ser empregado.

2.4.3. EFEITOS COLATERAIS LOCAIS

Candidíase oral é infrequente quando os corticosteróides inalatórios são administrados com espaçadores e quando os pacientes lavam a boca imediatamente após o uso. Rouquidão é comum e reversível e deve-se à miopatia dos músculos da laringe, não sendo reduzida por espaçadores. Tosse e irritação na garganta, algumas vezes acompanhadas de broncoconstrição, podem ocorrer com os aerossóis dosimetrados devido aos propelentes ou detergentes associados. Este fenômeno não costuma ocorrer com os inaladores de pó.

2.4.4. EFEITOS COLATERAIS SISTÊMICOS

A supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal pelos corticosteróides depende da dose, duração, forma de uso

e formulação empregada. Não existe efeito supressor significativo com doses de beclometasona ou equivalente $\leq 1.500\text{mcg/dia}$ em adultos e $\leq 400\text{mcg/dia}$ em crianças, se cursos de corticosteróide oral não forem prescritos com frequência⁽³⁰⁾. O teste mais sensível para sua detecção é a dosagem do cortisol na urina de 24 horas ou o teste de estimulação com o ACTH. A medida do cortisol sérico tem baixa sensibilidade (50%). Em pacientes em uso crônico de corticosteróide oral que iniciam a substituição pelo inalatório, a suspensão das doses orais deve ser cuidadosa, pois a recuperação adrenal pode ser lenta (até três anos). Indivíduos em uso contínuo de corticosteróide oral que sofrem trauma maior (cirurgia ou doença grave) podem necessitar de doses suplementares dessa medicação.

Osteoporose é observada em 30% a 50% dos indivíduos em uso crônico de corticosteróide sistêmico, variando com a dose e o tempo de utilização. O controle da asma com corticosteróides inalatórios com conseqüente retirada dos orais é atualmente a estratégia mais efetiva para prevenir perda óssea significativa. A osteoporose pode ser minimizada com atividade física regular, exposição controlada ao sol, alimentação rica em cálcio e uso oral de bifosfonatos ou reposição de estrógenos em mulheres na pós-menopausa⁽³¹⁾.

Estudos populacionais sugerem que pode haver risco de catarata e glaucoma em idosos em uso de altas doses de corticosteróide inalatório por tempo prolongado⁽³²⁾.

Adelgaçamento da pele e equimoses são dependentes da dose e do tempo de uso, tendo maior prevalência em idosos.

Estudos de longa duração demonstraram que os corticosteróides inalatórios podem desacelerar o crescimento de crianças, mas não teriam efeito sobre a estatura final^(33,34).

Miopatia aguda pode ocorrer com altas doses de corticosteróides no tratamento da crise, particularmente se forem associados a bloqueadores neuromusculares. Miopatia crônica é rara, sendo mais comum com o emprego dos corticosteróides fluorados.

Diabete melito é mais freqüente em pacientes em uso de corticosteróides sistêmicos.

Não há aumento no risco de infecções em pacientes recebendo corticosteróides inalatórios ou prednisona em doses abaixo de 10mg/dia.

2.5. CROMONAS

Embora consideradas antiinflamatórias, a redução da hiper-responsividade brônquica observada com a utilização das cromonas é modesta⁽³⁵⁾. O nedocromil e o cromoglicato bloqueiam os canais de cloro da membrana celular dos mastócitos, eosinófilos, nervos e células epiteliais⁽³⁶⁾. Os canais de cloro são usualmente fechados, mas abrem-se quando existe ativação celular, com entrada de cálcio e degranação dos mastócitos. As cromonas res-

tauram os canais para a posição fechada, aumentando o limiar para sua ativação.

Ambas as drogas são seguras e têm raros efeitos colaterais. O nedocromil não está mais disponível em nosso meio e o cromoglicato tem como maior desvantagem a necessidade de ser administrado quatro vezes ao dia.

2.6. ANTAGONISTAS DOS LEUCOTRIENOS

Os antileucotrienos bloqueiam a síntese ou as interações com os receptores dos leucotrienos. Os agentes em uso clínico no Brasil são montelukaste e zafirlucaste (antagonistas dos receptores).

Seu efeito broncodilatador é modesto, lento, e inferior ao obtido com os β_2 -agonistas, embora possa ser aditivo a estes.

Os antileucotrienos têm efeito antiinflamatório e, com uso prolongado, reduzem a hiper-responsividade das vias aéreas^(37,38). Têm também efeito protetor na broncoconstrição induzida pelo exercício. Sua indicação deve ser considerada em pacientes com asma persistente ou sintomas induzidos por exercício^(38,39).

Alguns estudos demonstraram que, em pacientes com asma de maior gravidade, os antileucotrienos podem permitir a redução do corticosteróide inalado, sem perda do controle da doença, particularmente em asmáticos com sensibilidade à aspirina⁽⁴⁰⁾.

Embora alguns casos de vasculite de Churg-Strauss tenham sido descritos com o emprego de antileucotrienos em pacientes que interromperam o uso de corticosteróides orais, não há muitas referências de outros efeitos adversos importantes⁽⁴¹⁾.

3. TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO

A introdução precoce de tratamento antiinflamatório pode resultar em melhor preservação da função pulmonar a longo prazo, prevenindo o remodelamento das vias aéreas. Por outro lado, a asma leve pode permanecer inalterada por muitos anos.

Alguns pacientes desenvolvem obstrução irreversível após muitos anos de atividade da doença. A percentagem é pequena e, provavelmente, os com formas mais graves têm risco maior. Igualmente, faltam dados definitivos demonstrando que a terapia antiinflamatória proteja completamente contra lesões irreversíveis das vias aéreas. O tratamento atual é dirigido para controlar os sintomas e prevenir crises.

3.1. PRINCÍPIOS DO TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO

- Todos os pacientes com asma devem receber orientação sobre sua doença e noções de como eliminar ou controlar fatores desencadeantes, especialmente domiciliares e ocupacionais.

- A educação dos pacientes e familiares pode ser feita em bases individuais ou em grupos.

- As diferenças entre tratamento broncodilatador sintomático e tratamento de manutenção regular devem ser enfatizadas.

- O paciente deve entender a doença e seu tratamento; em casos graves, um medidor de pico de fluxo deve ser utilizado para melhor auto-controle.

- Todos os pacientes com asma persistente moderada ou grave devem ter um plano de ação escrito para uso em caso de exacerbações.

- A terapia deve focalizar de forma especial a redução da inflamação, evitando-se o contato com alérgenos e enfatizando o uso precoce de agentes antiinflamatórios na asma persistente.

- Deve-se iniciar o tratamento de acordo com a classificação da gravidade da asma. Havendo dúvida, inicia-se por uma etapa mais elevada.

- Uma vez obtido o controle por período aproximado de três a seis meses, podem-se reduzir as doses das medicações, mantendo-se o paciente monitorizado.

- Tentativas para reduzir a dose dos corticosteróides inalatórios são apropriadas se o paciente alcançou estabilidade, indicada por sintomas esporádicos, normalização da função pulmonar e uso ocasional de β_2 -agonistas para alívio. Por outro lado, a cessação completa dos corticosteróides inalatórios provavelmente resultará em deterioração clínica, em tempo variável, estando relacionada ao grau de HR⁽⁴²⁾.

- Sempre que o controle esperado não for obtido, antes de quaisquer mudanças deve-se considerar:

- a adesão do paciente ao tratamento;
- a técnica de uso dos dispositivos inalatórios;
- a presença de fatores desencadeantes e/ou agravantes, como sinusite crônica, refluxo gastroesofágico, exposição a novos alérgenos, distúrbios psicossociais e outros.

- Curso breve de corticosteróide oral (cinco a 10 dias) pode ser necessário em qualquer etapa em caso de exacerbação (prednisona 1 a 2mg/kg/dia ou 40mg/dia ou equivalente), sem haver necessidade de redução gradual⁽⁴³⁾.

3.2. ETAPAS DO TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO

I – Asma intermitente

Utilizar β_2 de curta duração por via inalatória para alívio dos sintomas.

II – Asma persistente leve

- Utilizar β_2 de curta duração por via inalatória para alívio dos sintomas.

- Iniciar terapia antiinflamatória de manutenção. A primeira escolha é corticosteróide inalatório, por exemplo, beclometasona (400 a 800mcg/dia em adultos e 200 a 400mcg/dia em crianças) ou outro corticosteróide inalatório em doses equivalentes. Alternativas:

- antileucotrienos para quem prefere a via oral ou
- cromoglicato dissódico, especialmente para crianças.

III – Asma persistente moderada

- Utilizar β_2 de curta duração por via inalatória para alívio dos sintomas.
- Manter as mesmas doses de corticosteróide inalatório da etapa II associando a β_2 de longa duração ou duplicar a dose de corticosteróide inalatório.
- Quando os sintomas persistirem com os tratamentos anteriores, utilizar doses elevadas de corticosteróide inalatório, associado a β_2 de longa duração com ou sem antileucotrienos e/ou teofilina.

IV – Asma persistente grave

- Utilizar corticosteróide por via oral na menor dose necessária para controle dos sintomas, mantendo as medicações da etapa anterior.

No Quadro 2 estão indicados os esquemas de tratamento em cada etapa.

3.3. DISPOSITIVOS PARA ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS POR VIA INALATÓRIA

A deposição pulmonar dos medicamentos depende dos tipos de dispositivos inalatórios. A escolha do dispositivo mais adequado depende da análise de vários aspectos tais como^(27,44-49):

1. A satisfação e a adesão do paciente ao tratamento pode ser melhorada se for respeitada, dentro do possível, sua escolha pessoal por determinado dispositivo.
2. A escolha deve ser baseada na otimização do custo/benefício considerando fatores ligados ao paciente, à droga e aos dispositivos disponíveis.
3. A maioria dos pacientes, quando bem orientados, consegue usar eficientemente os aerossóis dosimetrados.

QUADRO 2 Tratamento da asma de acordo com a gravidade				
Gravidade	Etapas	Tratamento Em todas as etapas – educação e controle de fatores desencadeantes ou agravantes		
		Alívio	Manutenção	
			1ª escolha	Alternativas
Intermitente	I	β_2 curta duração		
Persistente leve	II	β_2 curta duração	CI dose baixa	Antileucotrieno Cromoglicato – crianças
Persistente moderada	III	β_2 curta duração	CI baixa/média dose + β_2 longa duração ----- CI alta dose + β_2 longa duração	CI alta dose ----- CI alta dose + β_2 longa duração + antileucotrieno ou teofilina de liberação lenta
Persistente grave	IV	β_2 curta duração	CI dose alta + β_2 longa duração + CO	CI dose alta + β_2 longa duração + CO + antileucotrienos ou teofilina de liberação lenta
CI – corticosteróide inalatório; CO – corticosteróide oral Dose baixa-média de beclometasona ou equivalente ≤ 800 mcg/dia em adulto e 400mcg/dia em criança				

4. Em pacientes com dificuldade de uso dos aerossóis dosimetrados, inclusive quando acoplados a espaçadores, a melhor alternativa são os inaladores de pó.

5. Nebulizadores de jato são reservados para crises de asma grave, crianças com menos de três anos e idosos debilitados ou com dificuldade cognitiva que não conseguem usar corretamente ou não se adaptam aos aerossóis dosimetrados acoplados ou não aos espaçadores ou inaladores de pó.

6. Sempre que possível, usar apenas um tipo de dispositivo para facilitar o aprendizado da técnica e melhorar a adesão ao tratamento.

7. A escolha deve levar em consideração a apresentação dos medicamentos/dispositivos disponíveis e facilidade de transporte (os pacientes podem ter dificuldade de carregar espaçadores de grande volume).

8. Para reduzir os efeitos adversos, pacientes que necessitam de altas doses de corticosteróides inalatórios

QUADRO 3
Técnica de uso dos dispositivos inalatórios

Aerossol dosimetrado – (<i>spray</i>)	Inaladores de pó (IP)
- Retirar a tampa - Agitar o dispositivo - Posicionar a saída do bocal verticalmente 4 a 5cm da boca - Manter a boca aberta - Expirar normalmente - Acionar no início da inspiração lenta e profunda - Fazer pausa pós-inspiratória de no mínimo 10 segundos - Repetir após 15 a 30 segundos para novo acionamento	- Preparo da dose: Aerolizer: retirar a tampa do IP e colocar uma cápsula, em seguida perfurá-la, comprimindo as garras laterais. Turbuhaler: retirar a tampa, manter o IP na vertical, girar a base colorida no sentido anti-horário e depois no sentido horário até escutar um “click”. Diskus: abrir o IP rodando o disco no sentido anti-horário, em seguida puxar sua alavanca para trás até escutar um “click”. Pulvinal: retirar a tampa, manter o IP na vertical, apertar o botão marrom com uma mão, girar o IP no sentido anti-horário com a outra mão (aparecerá marca vermelha), em seguida, soltar o botão marrom e girar o IP no sentido horário até escutar um “click” (aparecerá a marca verde). - Expirar normalmente e colocar o dispositivo na boca - Inspirar o mais rápido e profundo possível (fluxo mínimo de 30L/min) - Fazer pausa pós-inspiratória de 10 segundos - IP de dose única, fazer nova inspiração, mais profunda que a anterior, se restar pó na cápsula.
Aerossol dosimetrado (AD) acoplado a espaçador	Nebulizadores de jato
- Retirar a tampa do AD e agitá-lo - Acoplar o AD ao espaçador e posicionar a saída do bocal verticalmente - Expirar normalmente - Colocar o bocal do espaçador na boca ou a máscara sobre a boca e o nariz, se criança muito pequena ou idoso com grande dificuldade de uso - Acionar o AD e logo em seguida iniciar inspiração lenta e profunda pela boca ou fazer quatro a cinco respirações em volume corrente – idosos, crianças, paciente em crise - Fazer pausa pós-inspiratória de no mínimo 10 segundos - Repetir todas as etapas anteriores para cada acionamento do AD	Reservados para crises graves e para pacientes que não se adaptam aos dispositivos anteriores - Diluir o medicamento em 3 a 5ml de soro fisiológico - Adaptar a máscara à face (boca e nariz) - Utilizar ar comprimido ou oxigênio a 6L/min ou compressor elétrico - Respirar em volume corrente

devem acoplar espaçador ao aerossol dosimetrado e lavar a boca após o uso de inaladores de pó.

9. Independentemente do grau de dificuldade de aprendizado da técnica, é essencial conferir e reorientar periodicamente o uso adequado de cada dispositivo.

Nos Quadros 3 e 4 estão relacionadas as técnicas de utilização e as vantagens e desvantagens dos dispositivos.

3.4. IMUNOTERAPIA

- A imunoterapia deve ser administrada por especialista treinado no manejo de reações anafiláticas graves e deve ser indicada apenas na asma atópica, demonstrada por IgE específica aumentada e testes cutâneos de hipersensibilidade imediata positivos.

QUADRO 4	
Vantagens e desvantagens dos principais dispositivos inalatórios	
Vantagens	Desvantagens
Aerossol dosimetrado – AD (<i>spray</i>)	
• compacto e portátil • múltiplas doses • menor custo do que IP • disponíveis para a maioria das drogas • beclometasona HFA – maior deposição pulmonar (ainda não disponível)	• técnica de uso difícil (requer coordenação disparo/inspiração) • requer propelentes – CFC lesa camada ozônio • efeito freon – cessação da inspiração pelo gás frio na orofaringe • alta deposição na orofaringe • dificuldade para saber se está vazio • temores: “viciar e lesar coração”
Aerossol dosimetrado + espaçador	
• facilita o uso do AD • reduz a deposição na orofaringe (10x) • pode aumentar a deposição pulmonar • possibilita o uso de AD nas crises, em volume corrente	• grande volume dificulta transporte • volume de acordo com a idade • suscetível aos efeitos de carga estática • manutenção e limpeza periódicas • custo de aquisição • deposição pulmonar variável (depende do conjunto dispositivo, droga, técnica)
Inalador de pó – IP	
• técnica de uso mais simples • (aerossol gerado e disparado pela inspiração) • compacto e portátil • sem propelentes • múltiplas doses com alguns IP • marcador de dose em alguns IP	• dificuldade de preparo da dose • custo mais elevado • alguns podem ser afetados pela umidade • requer esforço inspiratório mínimo (30L/m) • má percepção de que a dose foi inalada em alguns IP
Nebulizador de jato – NJ	
• uso em volume corrente • uso em obstrução grave • uso de mistura de medicamentos • pode ser usado em qualquer idade • baixa deposição na orofaringe • alta percentagem aerossóis de 1 a 5µ	• custo de compra do compressor ou do oxigênio • requer fonte de energia, muito ruído • débito variável, marcas ineficientes • baixa adesão por dificuldade de transporte ou demora na inalação • risco de uso de doses excessivas • requer manutenção e limpeza • disponíveis apenas para dois corticosteróides

- Pacientes com sensibilização múltipla (vários alérgenos) podem não se beneficiar do tratamento imunoterápico. É importante verificar cuidadosamente se a profilaxia ambiental está sendo realizada e demonstrar outros desencadeantes que possam estar envolvidos.

- A imunoterapia é mais efetiva em crianças e adolescentes do que em adultos. Não deve ser indicada para indivíduos com menos de cinco ou com mais de 60 anos.

- Por razões de segurança, o paciente deverá estar fora de crise no momento da aplicação da injeção (efeitos colaterais graves têm sido observados em indivíduos com asma grave em crise aguda).

- Para pacientes em terapia farmacológica, antes de administrar a injeção, é aconselhável verificar se o VEF_1 está acima de 70% do previsto.

- Asmáticos leves ou muito graves devem ser excluídos.

- Não está indicada para os pacientes que respondem bem à profilaxia ambiental e ao tratamento farmacológico.

- Contra-indicá-la para pacientes com outras doenças imunológicas ou auto-imunes associadas, nos que recebem drogas betabloqueadoras e para aqueles sem adesão ao tratamento.

- Avaliar a relação custo/benefício/adesão ao tratamento frente ao poder aquisitivo do paciente.

- Avaliar a confiabilidade dos extratos disponíveis.

3.5. ACOMPANHAMENTO

Pacientes com asma persistente devem ser avaliados regularmente. Nos classificados como moderados e graves, especial atenção deve ser dada ao crescimento e à função pulmonar (PFE, espirometria) a cada consulta, com avaliação oftalmológica e densitometria óssea anualmente. Nos pacientes graves é aconselhável a utilização do PFE matinal antes do uso de broncodilatadores.

A espirometria deve ser realizada para avaliação do controle da asma e sempre que houver mudança no esquema terapêutico.

3.6. ENCAMINHAMENTO AO ESPECIALISTA

Os pacientes devem ser encaminhados ao especialista nas seguintes situações:

- dúvida sobre o diagnóstico da doença (ex.: asma vs. DPOC, tosse persistente, dispnéia de causa inaparente)

- provável asma ocupacional

- asma de difícil controle – asma instável, sintomas contínuos apesar de altas doses de corticosteróide inalatório ou necessidade de uso de corticosteróide sistêmico para controle

- piora da asma na gravidez

- adesão pobre ao tratamento e problemas psicossociais

- alta hospitalar recente

- entidades clínicas complicando a asma (ex.: sinusite crônica, refluxo gastroesofágico persistente grave).

4. TRATAMENTO DA CRISE

As crises de asma devem ser classificadas segundo sua gravidade (Quadro 5) e o tratamento instituído imediatamente⁽⁵⁰⁻⁵²⁾.

4.1. IDENTIFICAÇÃO DO ASMÁTICO DE RISCO

A causa da morte por asma é asfixia na quase totalidade dos casos. Tratamento excessivo, como causa de óbito, é raro. Por isso, é preciso identificar os seguintes aspectos que indicam maior risco para os pacientes⁽⁵³⁾:

- três ou mais visitas à emergência ou duas ou mais hospitalizações por asma nos últimos 12 meses

- uso freqüente de corticosteróide sistêmico

- crise grave prévia, necessitando intubação

- uso de dois ou mais tubos de aerossol dosimetrado de broncodilatador/mês

- problemas psicossociais (ex.: depressão)

- co-morbidades – doença cardiovascular ou psiquiátrica

- asma lábil, com marcadas variações de função pulmonar ($> 30\%$ do PFE ou do VEF_1 previstos)

- má percepção do grau de obstrução

No Quadro 6 estão mostradas as indicações para a realização de exames complementares.

4.2. TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

- O tratamento deve ser baseado no quadro clínico e, quando possível, na avaliação objetiva da limitação ao fluxo aéreo pela espirometria ou PFE. Em crianças com menos de seis anos de idade, utilizam-se os critérios de Wood-Downes^(54,55).

- Doses adequadas e repetidas de β_2 -agonista por via inalatória a cada 10-30 minutos na primeira hora constituem a primeira medida⁽²²⁾.

- O tratamento inicial pode envolver o uso de oxigênio, doses altas repetidas de β_2 -inalatório (associado ou não a anticolinérgico) e corticosteróide sistêmico. Todos os pacientes com $SaO_2 \leq 95\%$ devem receber oxigênio⁽⁵⁴⁾.

- O efeito do β_2 -agonista por nebulizador de jato é o mesmo que o obtido por aerossol dosimetrado acoplado a espaçador. A administração por aerossol dosimetrado com espaçador valvulado de grande volume é eficaz mesmo em casos de crise muito grave ($VEF_1 < 30\%$) e pode resultar em reversão mais rápida da obstrução⁽⁵⁶⁾.

- Em adultos, o efeito máximo é obtido, em geral, com 8-16 jatos do aerossol dosimetrado, devendo ser fornecidos 4-5 jatos a cada 15 minutos; em crises graves podem ser fornecidos até oito jatos a cada 10-15 minutos ou um

QUADRO 5
Classificação da intensidade da crise de asma em adultos e crianças

Achado*	Muito grave	Grave	Moderada/leve
Gerais	Cianose, sudorese, exaustão	Sem alterações	Sem alterações
Estado mental	Agitação, confusão, sonolência	Normal	Normal
Dispnéia	Grave	Moderada	Ausente/leve
Fala	Frases curtas/monossilábicas Lactente: maior dificuldade alimentar	Frases incompletas/parciais Lactente: choro curto, dificuldade alimentar	Frases completas
Musculatura acessória	Retrações acentuadas ou em declínio (exaustão)	Retrações subcostais e/ou esternocleidomastóideas acentuadas	Retração intercostal leve ou ausente
Sibilos	Ausentes com MV↓/localizados ou difusos	Localizados ou difusos	Ausentes c/ MV normal/localizados ou difusos
F Respiratória (irm)**	Aumentada	Aumentada	Normal ou aumentada
FC (bpm)***	> 140 ou bradicardia	> 110	≤ 110
Pico de fluxo expiratório (% melhor ou previsto)	< 30%	30-50%	> 50%
SaO ₂ (ar ambiente)	< 90%	91-95%	> 95%
PaO ₂ (ar ambiente)	< 60mmHg	Ao redor de 60mmHg	Normal
PaCO ₂ (ar ambiente)	> 45mmHg	< 40mmHg	< 40mmHg

* a presença de vários parâmetros, mas não necessariamente todos, indica a classificação geral da crise.

** FR em crianças normais < 2 meses < 60/min; 2-11 meses < 50/min; 1-5 anos < 40/min; 6-8 anos < 30/min; > 8 anos = adulto.

QUADRO 6
Indicações de exames

Gasometria	Sinais de gravidade, PFE < 30% após tratamento ou SaO ₂ ≤ 93%
Radiografia do tórax	Possibilidade de pneumotórax, pneumonia ou necessidade de internação por crise grave
Hemograma	Suspeita de infecção. Neutrófilos aumentam quatro horas após o uso de corticosteróides sistêmicos
Eletrólitos	Coexistência com doenças cardiovasculares, uso de diuréticos ou de altas doses de β ₂ -agonistas, especialmente se associados a xantinas e corticosteróides

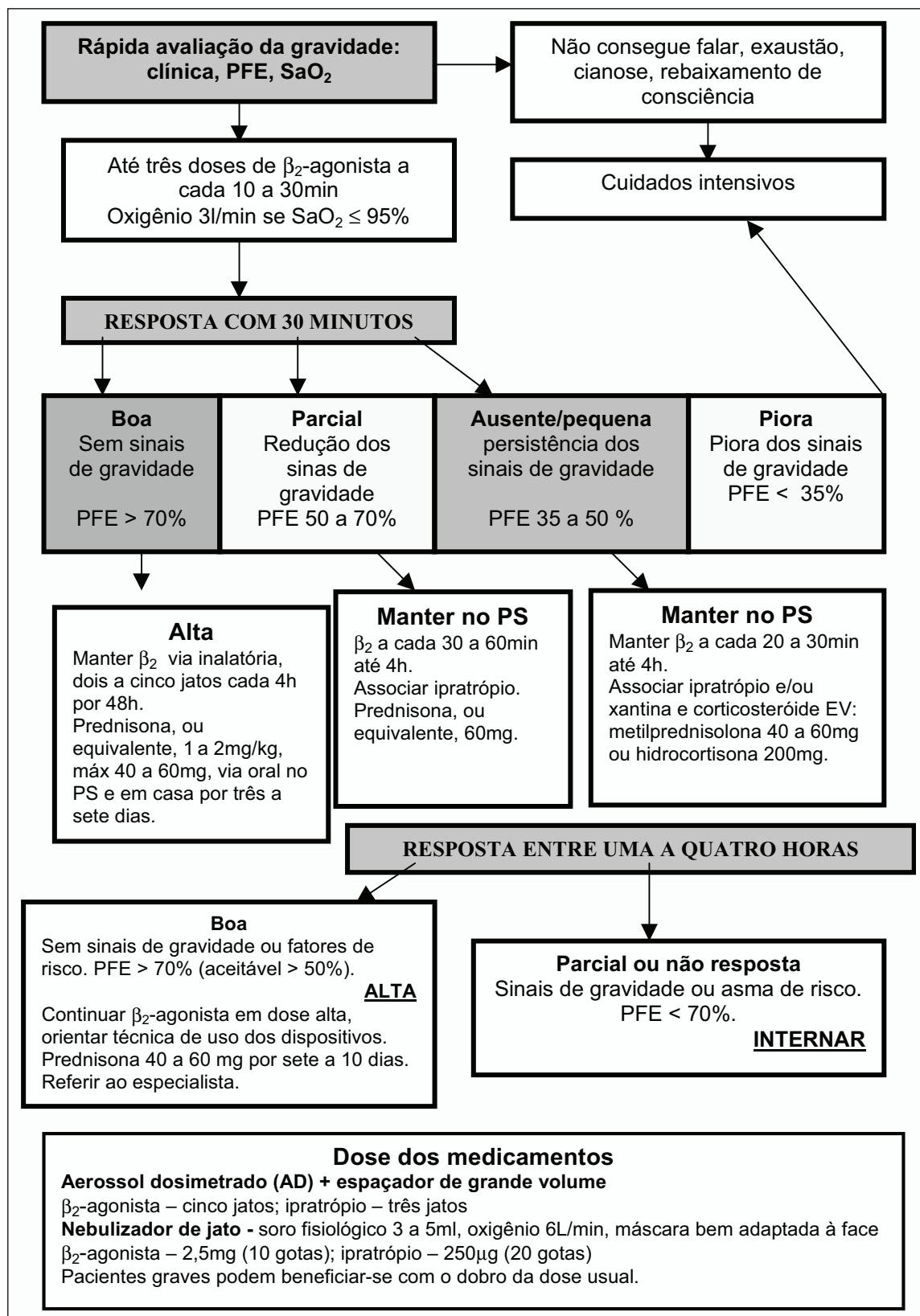


Figura 1 – Algoritmo de tratamento da crise de asma do adulto no pronto-socorro

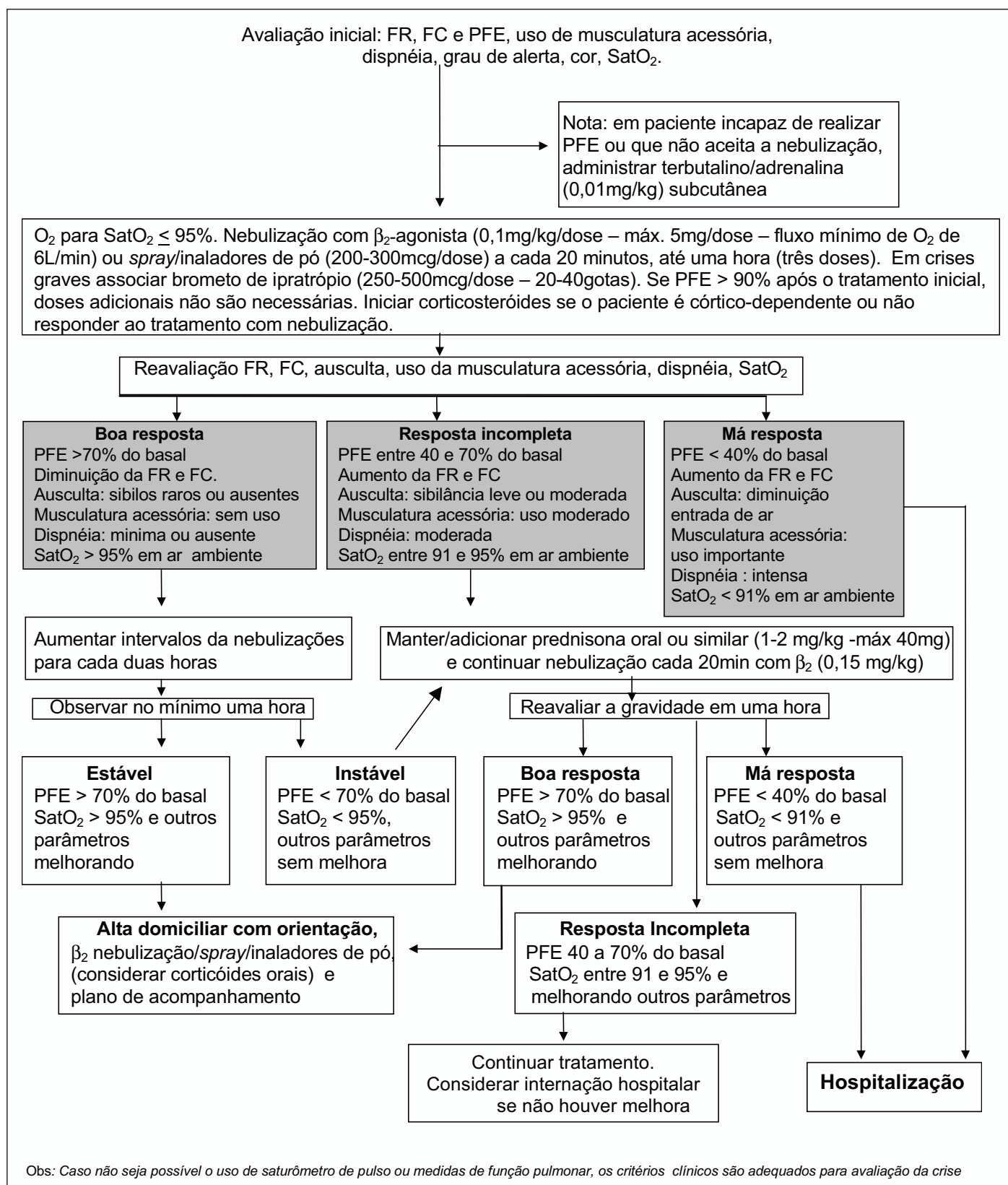


Figura 2 – Algoritmo de tratamento da crise de asma da criança no pronto-socorro

jato/minuto. Em crianças as doses são de 2-3 jatos a cada 20 minutos. O limite de dose deverá ser estabelecido observando-se aumento exagerado da FC > 140bpm, tremor grosseiro e arritmias⁽⁵⁶⁾.

- Na crise grave, a primeira escolha deve ser a associação dos anticolinérgicos aos β_2 -agonistas⁽⁵⁷⁻⁶⁰⁾.

- Aminofilina não tem indicação como tratamento inicial. Em pacientes muito graves, hospitalizados, ela poderá ser considerada como tratamento adjuvante^(22,61,62).

- Corticosteróides reduzem a inflamação, aceleram a recuperação e diminuem o risco de crise fatal. Os pacientes atendidos na emergência devem usar corticosteróides sistêmicos precocemente, embora estudos tenham demonstrado que sua ação não é imediata e que os corticosteróides inalatórios podem ter efeito protetor mais rápido^(43,63-65).

- O uso de corticosteróide por via oral ou endovenosa tem efeito equivalente. Os pacientes com alta da emergência que necessitam de corticosteróides devem ser dispensados com prescrição de corticosteróide oral por cinco a 10 dias (para adultos, 40-60mg/dia e, para crianças, 1-2mg/kg/dia, máximo 40mg/dia)⁽⁶⁵⁻⁶⁸⁾.

4.3. AVALIAÇÃO DA RESPOSTA AO TRATAMENTO

A resposta ao tratamento inicial (entre 30-60min) e a reclassificação do paciente quanto à gravidade representam os critérios mais úteis para determinar o prognóstico com respeito à admissão e alta e à necessidade de medicação posterior.

4.4. ERROS E DEFICIÊNCIAS MAIS COMUNS DURANTE O TRATAMENTO NO PRONTO-SOCORRO

- História e exame físicos inadequados
- Falta de medidas funcionais para avaliação da gravidade e da resposta ao tratamento
- Não identificação de asma de risco
- Uso de aminofilina como tratamento principal
- Subdoses de β_2 -agonistas ou grande intervalo entre as doses
- Dose insuficiente ou demora na administração de corticosteróides
 - Na alta:
 - o Liberação precoce do pronto-socorro
 - o Falta de orientação da técnica de uso dos aerossóis
 - o Não orientar tratamento a longo prazo
 - o Não orientar sobre retorno e sinais de piora
 - o Não prescrever prednisona ou equivalente
 - o Não encaminhar aos serviços de maior complexidade ou ao especialista os casos necessários.

5. REFERÊNCIAS

- Nelson HS. Beta-adrenergic bronchodilator. N Engl J Med 1995;333: 499-506.
- Riso JA. Broncodilatadores beta adrenérgicos de longa duração. Segurança, eficácia e indicações. J Pneumol 1997;23:93-100.
- National Institutes of Health and National Heart, Lung and Blood Institute. Expert panel report 2: Practical guide for diagnosis and management of asthma. NIH Publ 97, 4051, 1997.
- Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. II Consenso brasileiro no manejo da asma. J Pneumol 1998;4:173-276.
- Estelle F, Simons R. A comparison of beclomethasone, salmeterol, and placebo in children with asthma. N Engl J Med 1997;337:1659-65.
- Kavuru M, Melamed J, Gross G, Laforce C, House K, Prillaman B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate combined in a new powder inhalation device for the treatment of asthma: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Allergy Clin Immunol 2000;105(6Pt 1):1108-16.
- Lazarus SC, Boushey HA, Fahy JV, Chinchilli VM, Lemanske RF, Sorkness CA, et al. Long-action beta2-agonist monotherapy vs continued therapy with inhaled corticosteroids in patients with persistent asthma: a randomized controlled trial. JAMA 2001;285:2583-93.
- Lemanske RF, Sorkness CA, Mauger EA, Lazarus SC, Boushey HA, Fahy JV. Inhaled corticosteroid reduction and elimination in patients with persistent asthma receiving salmeterol: a randomized controlled trial. JAMA 2001;285:2594-603.
- Orsida BE, Ward C, Li X, Bish R, Wilson JW, Thien F, et al. Effect of a long-acting beta2-agonist over three months on airway wall-vascular remodeling in asthma. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:117-21.
- Korosec M, Novak RD, Skowronski M, McFadden ER Jr. Salmeterol does not compromise the bronchodilator response to albuterol during acute episodes of asthma. Am J Med 1999;107:209-13.
- Tattersfield AE, Lafdahl CG, Postma DS, Eivindson A, Schreurs AG, Rasidakis A, Ekstrom T. Comparison of formoterol and terbutaline for as-needed treatment of asthma: a randomised trial. Lancet 2001;357: 257-61.
- Chervinsky P, Goldberg P, Galant S, Arledge T. Long term cardiovascular safety of salmeterol powder pharmacotherapy in adolescent and adult patients with chronic persistent asthma: a randomized clinical trial. Chest 1999;115:642-8.
- Ramsdell JW, Klinger NM, Ekholm BP, Colice GL. Safety of long-term treatment with HFA albuterol. Chest 2002;115:945-51.
- Greening AP, Ind PW, Northfield M, Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. Lancet 1994;344:219-24.
- Kips JC, O'Connor BJ, Inman MD, Svensson K, Pauwels RA, O'Byrne PM. A long-term study of the antiinflammatory effect of low-dose budesonide plus formoterol versus high-dose budesonide in asthma. Am J Resp Crit Care Med 2000;161: 996-1001.
- Nelson H. Advair: combination treatment with fluticasone propionate/salmeterol in the treatment of asthma. J Allergy Clin Immunol 2001; 107:397-416.
- Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. N Engl J Med 1997;337:1405-11.
- Gross N. Ipratropium bromide. N Engl J Med 1988;319:486-94.
- Rodrigo J, Rodrigo C. First-line therapy for adults patients with acute asthma receiving a multiple-dose protocol of ipratropium bromide plus albuterol in the emergency department. Am J Resp Crit Care Med 2000; 161:1862-8.
- Weinberg M, Hendeles L. Drug therapy: theophylline in asthma. N Engl J Med 1996;334:1380-8.
- Reed CE, Offord KP, Nelson HS, Li JT, Tinkelman DG. Aerosol beclomethasone dipropionate spray compared with theophylline as primary treatment for chronic mild-to-moderate asthma. J Allergy Clin Immunol 1998;101:14-23.
- Rodrigo C, Rodrigo G. Treatment of acute asthma lack of therapeutic benefit and increase of the toxicity from aminophylline given in addition to high doses of salbutamol delivered by metered-dose inhaler with a spacer. Chest 1994;106:1071-6.

23. Evans DJ, Taylor MB, Zetterstrom O, Chung KF, O'Connor BJ, Barnes PJ. A comparison of low-dose inhaled budesonide plus theophylline and high-dose inhaled budesonide for moderate asthma. *N Engl J Med* 1997;337: 1412-8.
24. Wiegand L, Mende CN, Zaidel MS, Zwillich CW, Petrocella VJ, Yancey SW, et al. Salmeterol vs theophylline: sleep and efficacy outcomes in patients with nocturnal asthma. *Chest* 1999;115:1525-32.
25. Barnes PJ, Pedersen S. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. *Am J Resp Crit Care Med* 1993;148:s1-s26.
26. Suissa S, Ernst P. Inhaled corticosteroid: impact on asthma morbidity and mortality. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:937-44.
27. Toogood JH, White FA, Baskerville JC, Fraher LJ, Jennings B. Comparison of the antiasthmatic oropharyngeal and systemic glucocorticoid effects of budesonide administered through pressurized aerosol plus spacer or the Turbuhaler dry powder inhaler. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:186-93.
28. Osterman K, Carlholm M, Ekelund J, Kiviloog J, Nikander K, Nilholm L, et al. Effect of 1 year daily treatment with 400 microg budesonide in newly diagnosed asthmatics. *Eur J Respir Dis* 1997;10:2210-5.
29. Weiner P, Weiner M, Azgad Y. Long term clinical comparison of single versus twice daily administration of inhaled budesonide in moderate asthma. *Thorax* 1995;50:1270-3.
30. Lipworth RJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999;10: 941-55.
31. Barnes PJ, Grunstein MM, Leff AR. Asthma. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997;2183p.
32. Cumming RG, Mitchell DJ, Leedsee SR. Use of inhaled corticosteroids and risk of cataracts. *N Engl J Med* 1997;337:8-140.
33. Benedictis FM, Teper A, Green RJ, Boner AL, Williams L, Medley H. Effects of 2 inhaled corticosteroids on growth. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155:1248-54.
34. Turkas I, Ozkaya O, Bostanci I, Bideci A, Cinaz P. Safety of inhaled corticosteroid therapy in young children with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86:649-54.
35. Andersson F, Kjellman M, Forsberg G, Moller C, Arheden L. Comparison of the cost-effectiveness of budesonide and sodium cromoglycate in the management of childhood asthma in everyday clinical practice. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86:537-44.
36. Rossi JA. Nedocromil sódico. *J Pneumol* 1995;21:295-300.
37. Dempsey OJ, Kennedy G, Lipworth BJ. Comparative efficacy and antiinflammatory profile of one daily therapy with leukotriene antagonist or low-dose inhaled corticosteroid in patients with mild persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:68-74.
38. Salvi SS, Krishna MT, Sampson AP. The antiinflammatory effects of leukotriene-modifying drugs and their use in asthma. *Chest* 2001;119: 1533-46.
39. Vidal C, Fernandez-Ovide E, Pineiro J, Nunez R, Gonzalez-Quintela A. Comparison of montelukast versus budesonide in the treatment of exercise-induced bronchoconstriction. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86:655-8.
40. Virchow JC, Prasse A, Naya I. Zafirlukast improves control in patients receiving high-dose inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:578-85.
41. Wechsler M, Finn D, Westlake R, Barker A, Haranath SP, Pauwels RA, et al. Churg-Strauss syndrome in patients receiving montelukast as treatment for asthma. *Chest* 2000;117:708-13.
42. Agertoft L, Pedersen S. A randomized, double-blind dose reduction study to compare the minimal effective dose of budesonide turbuhaler and fluticasone propionate diskhaler. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99: 773-80.
43. Rowe BH, Spooner CH, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbation asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2(CD000195).
44. Ariyananda PL, Agnew JE, Clarke SW. Aerosol delivery systems for bronchial asthma. *Posgrad Med J* 1996;72:151-6.
45. O'Callaghan C, Barry PW. The science of nebulized drug delivery. *Thorax* 1997;52(Suppl 2):s31-s44.
46. Pedersen S. Inhalers and nebulizers: which to choose and why. *Respir Med* 1996;90:69-77.
47. Pereira LFF. Como administrar drogas por via inalatória. *J Pneumol* 1998;24:133-43.
48. Siafakas NM. Inhalation therapy. Where do we go from now? *Eur Respir Rev* 1994;4:64-109.
49. Tashkin DP. 21st century management of upper respiratory allergic diseases: a focus on allergy and asthma. New devices for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:409-16.
50. Ellman MS, Viscoli CM, Sears MR, Taylor DR, Beckett WS, Horwitz RI. A new index of prognostic severity for chronic asthma. *Chest* 1997; 112:582-90.
51. Morris N, Abramson MJ, Rosier MJ, Strasser RP. Assessment of the severity of asthma in a family practice. *J Asthma* 1996;33:425-39.
52. Wahlgren DR, Hovell MF, Matt GE, Meltzer SB, Zakarian JM, Meltzer EO. Toward a simplified measure of asthma severity for applied research. *J Asthma* 1997;34:291-303.
53. Brenner B, Konh MS. The acute asthmatic patient in the ED: to admit or discharge. *Am J Emerg Med* 1998;16:69-75.
54. Gluckman TJ, Corbridge T. Management of respiratory failure in patients with asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2000;6:79-85.
55. Peat JK, Woolcock AJ, Cullen K. Rate of decline of lung function in subjects with asthma. *Eur J Respir Dis* 1987;70:171.
56. Idris AH, McDermott MF, Raucci JC, Morrabel A, McGorray S, Hendes L. Emergency department treatment of severe asthma. Metered-dose inhaler plus holding chamber is equivalent in effectiveness to nebulizer. *Chest* 1993;103:665-72.
57. Lin RY, Pesola GR, Bakalchuk L, Morgan JP, Heyl GT, Freyberg CW, et al. Superiority of ipratropium plus albuterol over albuterol alone in the emergency department management of adult asthma: a randomized clinical trial. *Ann Emerg Med* 1998;31:208-13.
58. Qureshi F, Pestian J, Davis P, Zaritsky A. Effect of nebulized ipratropium on the hospitalization rates of children with asthma. *N Engl J Med* 1998;339:1030-5.
59. Qureshi F, Zaritsky A, Lakkis H. Efficacy of nebulized ipratropium in severely asthmatic children. *Ann Emerg Med* 1997;29:205-11.
60. Stoodley RG, Aaron SD, Dales RE. The role of ipratropium bromide in the emergency management of acute asthma exacerbation: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Emerg Med* 1999;34:8-18.
61. Hart SP. Should aminophylline be abandoned in the treatment of acute asthma in adults? *QJM* 2000;93:761-5.
62. Yung M, South M. Randomized controlled trial of aminophylline for severe acute asthma. *Arch Dis Child* 1998;79:405-10.
63. Lin RY, Pesola GR, Bacalchuck, Heyl GT, Dow AM, Tenenbaum C, et al. Rapid improvement of peak flow in asthmatic patients treated with parenteral methylprednisolone in the emergency department: a randomized controlled study. *Am Emerg Med* 1999; 33:487-94.
64. Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD002178.
65. Volovitz B, Bentur L, Finkelstein Y, Mansour Y. Effectiveness and safety of inhaled corticosteroids in controlling acute asthma attacks in children who were treated in the emergency department: a controlled comparative study with oral prednisolone. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102:605-9.
66. Afialo M, Guttman A, Dankoff J, Tselios C, Stern E, Wolkove N, et al. Efficacy of inhaled steroids (beclomethasone dipropionate) for treatment of mild to moderately severe asthma in the emergency department: a randomized clinical trial. *Ann Emerg Med* 1999;33:304-9.
67. FitzGerald JM, Shragge D, Haddon J, Jennings B, Lee J, Bai T, et al. A randomized controlled trial of high dose inhaled budesonide versus oral prednisone in patients discharged from the emergency department following an acute asthma exacerbation. *Can Respir J* 2000;7:61-7.
68. Nana A, Youngchaiyud P, Charoenratanakul S, Boe J, Lofdahl CG, Selroos O, et al. High dose inhaled budesonide may substitute for oral therapy after an acute asthma attack. *J Asthma* 1998;35:647-55.

Mauro Oddo
François Feihl
Marie-Denise Schaller
Claude Perret

Management of mechanical ventilation in acute severe asthma: practical aspects

Received: 15 December 2005
Accepted: 15 December 2005

© Springer-Verlag 2005

M. Oddo (✉) · M. Schaller
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois,
Division of Critical Care,
Department of Internal Medicine,
Rue du Bugnon 11, 1011 Lausanne,
Switzerland
e-mail: Mauro.Oddo@chuv.hospvd.ch
Tel.: +41-21-3141767
Fax: +41-21-3141634

F. Feihl · C. Perret
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois,
Division of Clinical Pathophysiology,
Department of Internal Medicine,
Rue du Bugnon 11, 1011 Lausanne,
Switzerland

Abstract *Background:* Acute severe asthma induces marked alterations in respiratory mechanics, characterized by a critical limitation of expiratory flow and a heterogeneous and reversible increase in airway resistance, resulting in premature airway closure, lung, and chest wall dynamic hyperinflation and high intrinsic PEEP. *Discussion:* These abnormalities increase the work of breathing and can lead to respiratory muscle fatigue and life-threatening respiratory failure, in which case mechanical ventilation is life-saving. When instituting mechanical ventilation in this setting, a major concern is the risk of worsening lung hyperinflation (thereby provoking barotrauma) and inducing or aggravating hemodynamic instability. Guidelines for mechanical ventilation in acute severe asthma are not supported by strong clinical evidence. Controlled hypoventilation with permissive hypercapnia may reduce morbidity and mortality compared to conventional normocapnic

ventilation. Profound pathological alterations in respiratory mechanics occur during acute severe asthma, which clinicians should keep in mind when caring for ventilated asthmatics. *Conclusion:* We focus on the practical management of controlled hypoventilation. Particular attention must be paid to ventilator settings, monitoring of lung hyperinflation, the role of extrinsic PEEP, and administering inhaled bronchodilators. We also underline the importance of deep sedation with respiratory drive-suppressing opioids to maintain patient-ventilator synchrony while avoiding as much as can be muscle paralysis and the ensuing risk of myopathy. Finally, the role of noninvasive positive pressure ventilation for the treatment of respiratory failure during severe asthma is discussed.

Keywords Mechanical ventilation · Acute severe asthma · Practical management

Introduction

According to consensus guidelines, acute severe asthma is defined by the occurrence of a rapid exacerbation characterized by the presence of one or more of the following features: accessory muscle activity, paradoxical pulse exceeding 25 mmHg, heart rate greater than 100 beats/minute, respiratory rate greater than 25–30 breaths/minute, limited ability to speak, peak expiratory flow rate or forced expi-

ratory volume in 1 s less than 50% of predicted, and an arterial oxygen saturation less than 91–92% [1].

In contrast to usual practice in other forms of respiratory failure, mechanical ventilation in acute severe asthma is often delayed and is used mostly as an ultimate mean when all conventional medical treatments have failed. In patients admitted to medical intensive care units for acute severe asthma the rate of intubation varies widely between studies (2–70%, mean approx. 30% [1]). A major concern

in initiating mechanical ventilation in this setting relates to technical difficulties and to the risk of complications [2]. To understand why this is the case it is important to bear in mind the consequences of severe bronchial obstruction on respiratory mechanics. These are reviewed in the first part of this contribution. We then outline the practical aspects of mechanical ventilation in severe asthma, with particular attention paid to ventilatory mode, monitoring of lung hyperinflation, reasons for using or not using extrinsic PEEP, administration of inhaled β -adrenergic agents, and protective effects of controlled hypercapnic hypoventilation. We also cover the management of sedation, analgesia, and muscle paralysis.

Respiratory mechanics

Acute severe asthma is characterized by pulmonary hyperinflation, with an increase in functional residual capacity of up to twice the normal values in very severe cases [3]. The mechanism of this hyperinflation consists in the critical limitation of the expiratory flow [4], due mainly to two factors. First, the driving forces for expiratory flow are reduced due to an abnormally low pulmonary elastic recoil of unclear mechanism [5, 6] and to an abnormally high outward recoil of the chest wall generated by the persistent activation of the inspiratory muscles during expiration [7]. Second, resistance to airflow is strongly increased because of severely reduced airway caliber and perhaps also expiratory narrowing of the glottic aperture [8]. These particular conditions induce a prominent increase in the mechanical time constant of the respiratory system and a markedly prolonged expiration so that the following inspiration starts before static equilibrium is reached. Consequently the end-expiratory alveolar pressure remains positive, a phenomenon known as auto-PEEP or intrinsic PEEP (PEEPi) [9, 10].

The level of PEEPi and the degree of hyperinflation increase with the tidal volume, time constant of the respiratory system, and shortening of expiratory time. Because of the uneven distribution of bronchial obstruction both anatomical (due to secretions, edema, bronchospasm) and dynamic (due to the external compression exerted on the distal airways by intrathoracic positive pressure during expiration), the lung is extremely inhomogeneous during acute severe asthma [11]. Schematically, the asthmatic lung can be described as consisting of four parallel compartments (Fig. 1): compartment A refers to the portion of the lung without bronchial obstruction nor hyperinflation; in compartment B the airways are entirely obstructed during the whole respiratory cycle (mucous plugging); in compartment C obstruction appears only during expiration, inducing alveolar hyperinflation and high PEEPi; in compartment D partial obstruction of the airways is present throughout the respiratory cycle causing a lesser extent of alveolar hyperinflation and PEEPi than

Fig. 1 Effect of varying amounts of airway obstruction on end-expiratory alveolar volumes and pressures

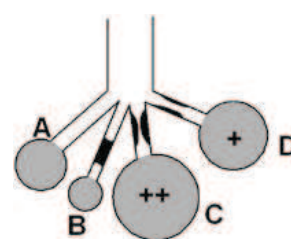
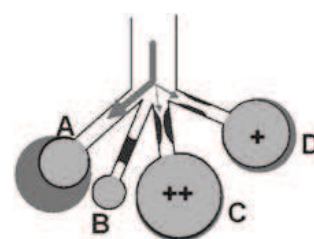


Fig. 2 Expected distribution of the tidal volume during positive-pressure mechanical ventilation in the context of inhomogeneous obstruction



in compartment C. In such a system characterized by variable time constants most of the tidal volume delivered by positive pressure ventilation goes to compartment A, which represents lung parenchyma with almost normal mechanical characteristics (Fig. 2). Since such “mechanically normal” areas represent only a small fraction of the total asthmatic lung, these conditions resemble those created by overdistingending a tiny normal lung with a large tidal volume (the “baby lung” concept [12]). Several detrimental consequences may ensue: (a) abnormal distribution of ventilation-perfusion ratio due to diversion of blood perfusion to normally ventilated lung zones, (b) increased risk of barotrauma, and (c) impedance to venous return with hemodynamic compromise, shock, and cardiocirculatory arrest [13].

Therefore, when ventilating patients with acute severe asthma, the crucial objective is to prevent any further increase in lung hyperinflation. In this respect the systematic observations made by Tuxen and Lane [14] more than 15 years ago are still valid. These authors studied eight patients suffering from acute airway obstruction, five from acute severe asthma and three from acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. All patients were intubated, ventilated using volume-controlled mode, and paralyzed. Dynamic hyperinflation was evaluated during a prolonged apnea of 60 s by measuring the exhaled volume starting from the end of inspiration. From these observations several statements can be made: (a) For any given value of minute ventilation (V_E), end-inspiratory lung distention is minimized by a combination of low tidal volume (V_T) and high respiratory rate (Fig. 3, compare adjacent columns within a group of three). (b) For any given value of V_T hyperinflation is minimized by increasing the expiratory time (T_E), which is achieved by reducing respiratory rate and therefore V_E (Fig. 3, compare groups of 3 columns with one another).

When keeping V_T , respiratory rate, and V_E constant, the T_E remains adaptable and can be increased at the

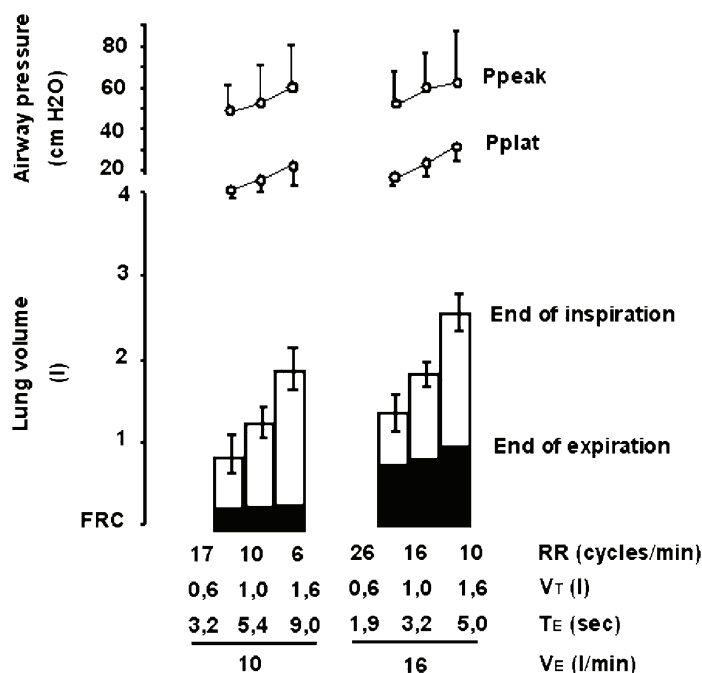


Fig. 3 Effect of respiratory rate and tidal volume variations on airway pressures and lung volumes during mechanical ventilation of acute severe asthma. *FRC* Functional residual capacity; *Ppeak* peak inspiratory pressure; *Pplat* end-inspiratory plateau pressure; *RR* respiratory rate; *V_T* tidal volume; *T_E* expiratory time; *V_E* minute ventilation. All conditions are for a square inspiratory flow of 100 l/min. (Data with permission from [3])

expense of the inspiratory time (*T_I*). In conditions of high levels of *V_E* (16 and 26 l/min), increasing inspiratory flow and thus reducing *T_I* allows a decrease in lung hyperinflation (Fig. 4, compare the adjacent columns within a group of three). However, with a lower *V_E*

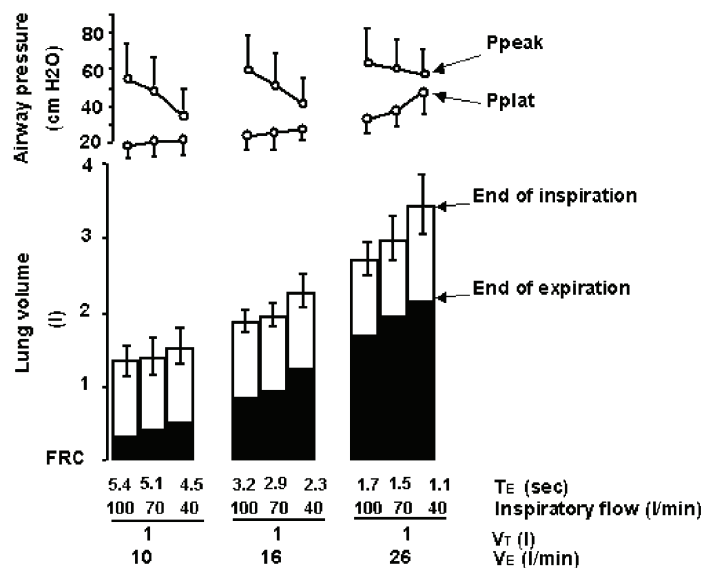
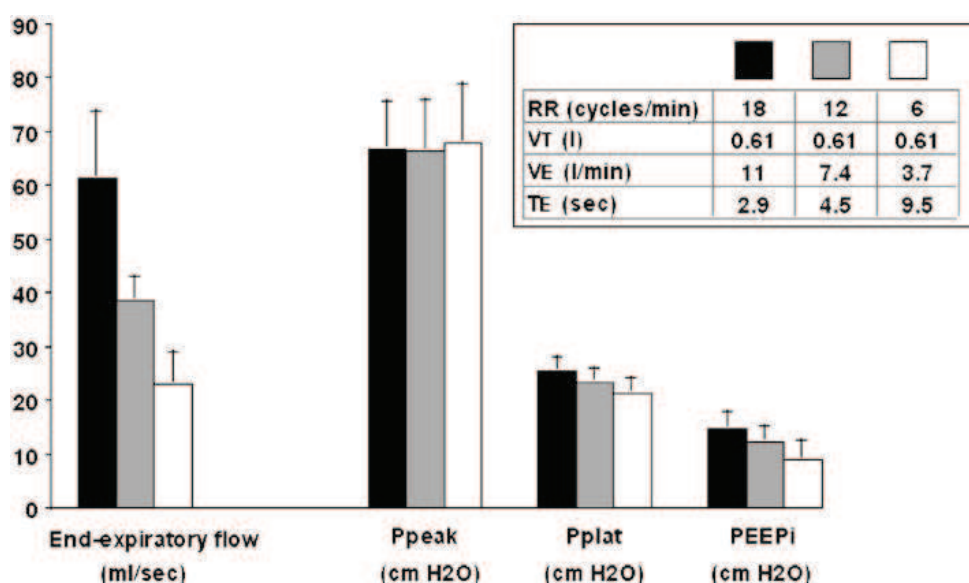


Fig. 4 Effect of inspiratory flow variations on airway pressures and lung volumes during mechanical ventilation in acute severe asthma. *FRC* Functional residual capacity; *Ppeak* peak inspiratory pressure; *Pplat* end-inspiratory plateau pressure; *RR* respiratory rate; *V_T* tidal volume; *T_E* expiratory time; *V_E* minute ventilation. All conditions are for a square inspiratory flow of 100 l/min. (Data with permission from [3])

(10 l/min) and a *T_E* somewhat above 4 s, the impact on hyperinflation (as reflected by end-inspiratory plateau pressure, *Pplat*) of further lengthening *T_E* at the expense of *T_I* becomes negligible. The relative futility of increasing *T_E* beyond 4 s in ventilated asthmatics receiving 10 l/min *V_E* or less has been recently emphasized by Leatherman and colleagues [15], who pointed out the very low end-expiratory airflows prevalent in such conditions (Fig. 5).

Fig. 5 End-expiratory flow, peak inspiratory pressure (*Ppeak*), end-inspiratory plateau pressure (*Pplat*) and auto-PEEP (*PEEPi*) in asthmatic patients ventilated with close to or less than 10 l/min minute ventilation (*V_E*). *V_E* was progressively reduced and expiratory time (*T_E*) progressively increased by lowering cycling frequency (*RR*) at constant *V_T* and inspiratory time, using a square inspiratory flow waveform. Note the trivial effect on dynamic hyperinflation (as reflected by *Pplat*) of halving *V_E* (from 7.4 to 3.7 l/min) and thus more than doubling *T_E* (from 4.5 to 9.5 s) which is related to the very low end-expiratory flow rates in these conditions (< 40 ml/s). (Adapted from [5])



Ventilatory techniques

Indications for intubation

The decision to intubate is based essentially on clinical judgement. Progressive exhaustion and patient fatigue despite maximal therapy together with altered level of consciousness are indications for intubation. In the absence of respiratory arrest maintaining adequate oxygenation (and oxygen transport) with supplemental oxygen is seldom a problem even in very severe asthma and is a relatively uncommon reason for intubation. If the patient is cooperative, hypercapnia and fatigue do not necessarily mandate intubation because noninvasive ventilation may be an option (see below).

Recommendations for ventilator management

The primary focus must be on avoiding excessive airway pressure and minimizing lung hyperinflation. To achieve this goal it is often necessary to hypoventilate the patient and thus to tolerate hypercapnia. This strategy, initially proposed by Darioli and Perret [16] in 1984, is termed “controlled hypoventilation” or “permissive hypercapnia” [17]. It differs from the conventional ventilation as practiced two decades ago which, by trying at all costs to restore a normal PaCO_2 , imposed on the lung a mechanical stress potentially more dangerous to the patient than is respiratory acidosis.

Table 1 summarizes the proposed initial settings of the ventilator. From the data presented above (Figs. 3, 4, 5), the way to minimize hyperinflation essentially consists in keeping V_E down (i.e., ≤ 10 l/min in the average adult patient) and T_E up (≥ 4 s). Once a ventilatory pattern consistent with these goals has been achieved, there is probably little to be gained by further fiddling with machine settings. This statement is exemplified by the trivial effect on PEEPi and Pplat of halving V_E (from 7.4 to 3.7 l/min) and more than doubling T_E (from 4.5 to 9.5 s) shown in Fig. 5 [5]. At any given value of V_T and respiratory rate, increasing inspiratory flow allows T_I to be reduced and thus T_E to be

increased. In this respect values of 60–80 l/min (Table 1) are optimal, while only marginal gains are to be expected from higher inspiratory flow rates (e.g., T_E is generally augmented by ≤ 1 s if inspiratory flow rate is increased from 60–80 to 100–120 l/min, which is largely insufficient to significantly impact on hyperinflation).

Some specific issues related to the ventilatory management of severely asthmatic patients are discussed below.

Ventilatory mode

Controlled ventilation is normally required following intubation because of the deep sedation (with or without muscle paralysis, see below) that is necessary to avoid patient-ventilator asynchrony and to manage controlled hypoventilation. No consensus exists in terms of what mode of ventilation should be used later. Volume-controlled ventilation is currently usually preferred, pressure-control being discouraged for the following reasons. First, in conditions of fluctuating high airway resistance and PEEPi, pressure-control entails the risk of variable tidal volume with sometimes unacceptably low alveolar ventilation. With this mode, furthermore, severe reventilation alkalosis may develop if airway obstruction subsides rapidly. Volume-control obviates these disadvantages but mandates careful monitoring of inflation pressures (see below).

The optimal inspiratory flow waveform to be used in asthmatics on volume-controlled ventilation is not entirely clear. At identical levels of V_T , T_I and Pplat a square wave results in a higher peak inspiratory pressure (Ppeak) than does a decelerating wave (i.e., flow-resistive pressure, or Ppeak-Pplat, is greater with the former flow pattern). This consideration has limited clinical relevance because due to its important resistive component Ppeak does not reflect alveolar distension pressure in most of the lung [18]. Nevertheless, a lower Ppeak may mean less overdistention of alveoli distal to the least obstructed airways, as such the most exposed to high pressure in the central airways (unit A in Fig. 2). A more practical and important reason to minimize Ppeak and thus to prefer the decelerating over the square waveform is that delivery of the full V_T as set on the ventilator is less easily interrupted by opening of the pop-off safety valve, making up for a steadier V_E .

Table 1 Initial ventilator settings in intubated asthmatic patients

Ventilatory parameters	Settings
Mode	Volume-controlled ventilation
Minute ventilation	<10 l/min
Tidal volume	6–10 ml/kg ideal body weight
Respiratory rate	10–14 cycles/min
Plateau pressure	<30 cmH ₂ O
Inspiratory flow rate	60–80 l/min
Inspiratory flow waveform	Decelerating waveform
Expiratory time	4–5 s
PEEP	0 cmH ₂ O
FIO ₂	To an SaO ₂ of $>90\%$

Monitoring of hyperinflation

Tuxen and colleagues [14] have proposed to monitor dynamic hyperinflation by measuring the volume exhaled from end-inspiration to static functional residual capacity in the course of a 60 s apnea (V_{EI}). In 22 patients mechanically ventilated for acute severe asthma V_{EI} values above 20 ml/kg were associated with an increased risk of hypotension and barotrauma [19]. Based on these data

the authors tested in eight patients a ventilatory strategy able to maintain V_{EI} at 20 ml/kg or less and thus to reduce the complications related to mechanical ventilation while avoiding excessive hypoventilation [20]. However, the need for complete muscle relaxation, with its corollary of potential complications (see below), does not justify the use of V_{EI} as a practical clinical tool. In addition, the theoretical advantage of V_{EI} over other clinical variables as a predictor of the risk of barotrauma is supported only by few observations [18]. Of note, the measurement of PEEPi by the end-expiratory occlusion technique sometimes yields unexpectedly low values, presumably reflecting airway closure [21]. In practical terms Pplat remains the recommended variable for the monitoring of lung hyperinflation during mechanical ventilation in general [22] and in asthmatic patients in particular [15]. It must be underscored that an end-inspiratory pause of several seconds is required for an accurate measurement of Pplat, due to the prolonged equilibration time of the extremely heterogeneous asthmatic lung. Also, the recorded value is only valid in absence of leaks in the system (endotracheal tube cuff, valve activated for end-inspiratory occlusion). The clinical threshold value of Pplat has been fixed at 30 cmH₂O. This is based, first, on the general guidelines concerning mechanical ventilation [22] and, second, on data reported by Leatherman [18]; in this series of 90 patients ventilated for acute severe asthma the mean Pplat was 26 cmH₂O with a rate of barotraumas of 4%. As noted above, Ppeak, in contrast to Pplat, is not useful for assessing lung hyperinflation in asthmatic patients because depends strongly on airway resistance and inspiratory flow setting (Fig. 4). In conclusion, the measurement of Pplat (care being taken to use an end-inspiratory pause of sufficient duration) probably constitutes the best assessment of both hyperinflation and the risk of barotrauma in patients on mechanical ventilation for severe asthma.

The role of extrinsic PEEP

Tuxen [23] measured the effect of progressive PEEPe on lung volumes and pressures in six patients with severe airway obstruction. The gradual increase in PEEPe from 5 to 15 cmH₂O induced a proportional and significant increase in end-inspiratory volume and of functional residual capacity, paralleled by an elevation in Pplat. In addition, an elevation in both esophageal and central venous pressures with a concomitant reduction in cardiac output and blood pressure was observed. These data are consistent with observations by McFadden and colleagues [24] indicating that at the height of an asthmatic attack the predominant site of increased resistance to airflow is located in the central, noncollapsible airways, and that the transmural pressure of peripheral, collapsible bronchi and bronchioles therefore remains positive throughout expiration. In these conditions passive exhalation is not flow limited (i.e., there

is no “waterfall effect”), and the applied PEEPe extends all the way up to the alveoli. Thus during controlled ventilation in asthma there is no benefit from PEEPe regarding work of breathing since patients are passive. Furthermore, because these patients may not have expiratory flow limitation (unlike those with chronic obstructive pulmonary disease), the institution of PEEPe may only increase end-expiratory lung volume [9, 25].

In contrast, low levels of PEEPe may be useful at the resolution phase when inspiratory muscle activity resumes and the patient triggers the ventilator. At this stage the resistance of central airways normalizes first while protracted obstruction may persist in the periphery of the lung [24], creating conditions for expiratory flow limitation, as occurs during exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [26]. Therefore when patients are triggering and especially during weaning PEEPe may decrease muscle effort required to trigger the ventilator. Keeping in mind that the existence of the waterfall effect is not guaranteed, and also that flow-limited and flow-unlimited pathways may coexist in these conditions, a prudent trial of low level PEEPe (≤ 8 cmH₂O) can be advocated, with titration for patient comfort under close monitoring of airway and blood pressures [25]. Frequent reassessment is essential because the adequate level of PEEPe is subject to change as lung mechanics and ventilatory requirements evolve.

In conclusion, PEEPe normally has no indication in acute severe asthma during controlled ventilation. In contrast, as soon as a mode of ventilation is selected that allows the patient to spontaneously trigger the ventilator, PEEPe can be applied and must be titrated gradually to a level lower than PEEPi, based on patient comfort.

Administration of beta-adrenergic agents

As a first-line treatment of bronchoconstriction β -adrenergic agents are preferably given as repeated inhaled doses rather than as continuous intravenous infusion due to the faster onset of action and the lesser incidence of adverse side effects with the former mode of administration [27, 28]. Aerosolized salbutamol can be delivered via metered-dose inhalers (MDI) or nebulizers. MDI, if possible with the adjunction of a spacer device, are preferred to nebulizers because of easier manipulation, more readily reproducible dose, quicker achievement of maximal bronchodilatation and a lesser risk of bacterial contamination [29, 30, 31, 32].

Humidification of inspired air

Humidification should be achieved with a heated cascade humidifier, not with heat and moisture exchangers. The latter devices are undesirable for two reasons: First, they add

to expiratory airway resistance, which would hardly be of any help to reduce hyperinflation. Second, being inserted between the endotracheal tube and the Y-piece of ventilator tubing, they increase dead space and therefore contribute unnecessarily to hypercapnia (see below).

Weaning

When exactly to start the weaning process is a matter of clinical judgement. In our practice, once dynamic hyperinflation has abated sufficiently (as assessed by a substantial resolution of wheezing on chest auscultation and a PEEP_i below 5 cmH₂O), a trial of pressure-support ventilation is initiated, followed if well tolerated by a standard weaning procedure [20, 33, 34, 35]. In contrast with chronic obstructive pulmonary disease [36], weaning is normally rapidly achieved in patients with acute severe asthma [37]. Weaning difficulty in absence of persistent severe airway obstruction must raise the suspicion of myopathy induced by previous administration of neuromuscular blocking agents and corticosteroids (see below).

Complications and mortality

In the first sizable series of severely asthmatic patients managed with controlled hypoventilation for acute severe asthma, published by Darioli and Perret [16] in 1984, complications and mortality rates were considerably lower than reported in previous studies which used conventional mechanical ventilation. These favorable results of controlled hypoventilation have been confirmed repeatedly [19, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43].

The most frequently reported complication of mechanical ventilation in patients with acute severe asthma is hemodynamic instability manifested as hypotension, usually occurring at the initiation of ventilation and related to the decrease in systemic venous return caused by worsening of hyperinflation. This mechanism is easily verified by temporarily disconnecting the patient from the ventilator (60 s, under close monitoring of SpO₂) and documenting an immediate increase in blood pressure. In such conditions ventilation should be resumed with lower tidal volume and respiratory rate and adequate volume expansion should rapidly follow. It is important to note that when the decrease in blood pressure is unresponsive to ventilator disconnection, tension pneumothorax must be suspected.

Barotrauma is the second most frequently reported complication. Controlled hypoventilation does not confer complete protection in this context [19]. Although usually not reported as a direct cause of mortality when rapidly diagnosed and adequately treated, barotrauma can still be life-threatening [43]. The mortality of patients mechanically ventilated for acute severe asthma has been less than

10% in all studies published since 1990 except in two [37, 43]. A frequently reported cause of death is postanoxic brain injury secondary to prehospital cardiac arrest.

Effects of CO₂ retention

Except in patients with raised intracranial pressure or severe myocardial depression the respiratory acidosis induced by permissive hypercapnia is generally well tolerated and does not need to be treated. This topic has been exhaustively reviewed and is not discussed in detail here [17]. In all ventilated asthmatics, in order to reduce hypercapnia, we recommend maximally reducing CO₂ production by the use of sedation, analgesia, and antipyretics. If these measures are deemed insufficient, muscle relaxants may be considered. A clinical challenge is presented by acute severe asthma culminating in cardiorespiratory arrest with potential postanoxic injury, which faces the clinician with the therapeutic dilemma of brain protection vs. ventilator-induced lung injury. Blood alkalization, although not supported by strong clinical data, may be considered in this context. Briefly, one may use a slow infusion of sodium bicarbonate. However, too rapid alkali administration in the context of suppressed ventilatory drive may transiently raise the arterial PCO₂, thus worsening intracellular and cerebrospinal acidosis. In addition, with severe respiratory acidosis very large amounts of sodium bicarbonate may be required to substantially raise blood pH, potentially leading to volume overload. Other buffers, such as *tris*-hydroxymethyl aminomethane (tromethamine, Carbicarb), do not have these disadvantages, but clinical experience with these agents is quite limited [44].

Sedation and muscle paralysis

Controlled hypoventilation requires deep sedation. Benzodiazepines can be safely used [19, 40]. Alternatively, propofol may be preferred because of its bronchodilating action [41, 45] but must be instituted with great caution due to the risk of hypotension, particularly in hypovolemic patients [46]. Ketamine may also be considered. In addition to anesthetic, sedative and analgesic effects, it exerts a bronchodilating action via several pathways (adrenergic stimulation, cholinergic and histaminic blockade) [47]. In refractory acute severe asthma its use in anesthetic [48] or infra-anesthetic [49, 50] doses has been associated with reduced bronchospasm and favorable outcome. However, this agent can stimulate tracheobronchial secretion and increase intracranial pressure [47]. In view of the latter effect ketamine should be withheld in presence of established or suspected anoxic encephalopathy.

When trying to enforce controlled hypoventilation, the addition of opioids to either benzodiazepines or propofol

may help suppress the ventilatory drive, at times enabling paralysis to be avoided. The natural opioid morphine can cause allergic reactions and bronchoconstriction [51] and thus should be avoided in acute severe asthma. Synthetic opioids should be used instead, either fentanyl or remifentanyl. The latter drug potently suppresses the ventilatory drive [52] and has a rapid onset of action.

Despite the use of deep sedation patient-ventilator asynchrony can be a problem that requires muscle paralysis, particularly in the presence of acute hypercapnia. Substantial data support a high frequency of complications induced by neuromuscular-blocking agents (NMBA) in mechanically ventilated asthmatics. In particular, diffuse paresis of voluntary muscles has been noted on cessation of NMBA administration, lasting from a few hours to months, sometimes involving the respiratory muscles and thus delaying ventilator weaning [53, 54, 55, 56]. This was recently confirmed by a French retrospective study which showed a higher frequency of postextubation muscle weakness among mechanically ventilated asthmatics treated with NMBA for more than 12 h in comparison to similar patients who received sedation alone [57]. Because the great majority of cases occur following combined treatment with NMBA and corticosteroids, a deleterious interaction of these two classes of drugs has been proposed [58]. Further commonly accepted risk factors are the duration of muscle relaxation [59, 60] and the cumulative dose of NMBA [61]. Electromyography (EMG) typically shows acute myopathy confirmed by elevated levels of creatine-phosphokinase and thick filament necrosis noted on muscle biopsy [59, 60, 61]. In a study by Leatherman and colleagues [59] all patients (18 of 20, paralyzed for >24 h) who developed clinically significant muscle weakness had acute myopathy when EMG was performed. Considering the high probability that muscle weakness developing following mechanical ventilation for acute severe asthma is due to acute myopathy (rather than polyneuropathy, which has never been well documented in status asthmaticus), diagnostic confirmation with an EMG is not urgent and may be restricted to protracted cases. According to current recommendations by the American Society of Critical Care Medicine, NMBA should be given as intermittent intravenous boluses rather than as a continuous infusion [54] to reduce the dose and duration of administration [62]. To further serve this goal the decision to repeat an NMBA bolus should only be made when patient-ventilator asynchrony (a) reappears and (b) cannot be suppressed by increasing the opioid dose. With this strategy of NMBA administration we advocate that neuromuscular monitoring with "train of four" nerve stimulation becomes irrelevant and dispensable, independently of the fact that its usefulness has been questioned in the ICU setting [63, 64].

Therapeutic options in refractory acute severe asthma

The main measures to relieve bronchial obstruction remain the administration of inhaled β_2 -agonists and intravenous corticosteroids. However, in refractory cases, some additional therapies might be tried, although not supported by strong evidence. In these refractory cases severe airway obstruction combined with controlled hypoventilation may limit the effective delivery of inhaled bronchodilators. The intravenous administration of these agents should then be considered.

The administration of magnesium sulfate to nonintubated asthmatic patients in an emergency department either by aerosol (250 mmol/l) [65] or intravenously (2 g in 30 min) [66] has recently been shown to have powerful bronchodilating effects when used as an adjunct to aerosolized β_2 -agonists. In five intubated asthmatics Sydow and colleagues [67] found that high-dose (10–20 g in 60 min) intravenous magnesium sulfate resulted in a significant decrease in peak airway pressure and inspiratory flow. Of note, these high doses were associated with a threefold increase in serum magnesium levels and with significant hypotension, requiring vasopressor treatment in two patients. Based on these studies and given the relatively low cost of this therapy we believe that intravenous magnesium sulfate therapy should be used in refractory acute severe asthma. In our experience the following dose and schedule of administration is usually safe: repeated doses of 2 g every 30 min, maximum cumulative dose 10 g, under strict monitoring of serum magnesium levels.

Breathing of helium-oxygen mixtures (HeO_2) facilitates ventilation by reducing resistance to turbulent gas flow [68]. In nonintubated asthmatic patients HeO_2 breathing increases peak expiratory flow rate and improves dyspnea scores [69, 70]. Three studies, one retrospective and two prospective, were carried out in a total of 23 ventilated asthmatics and reported beneficial effects of HeO_2 breathing (60–70% He, 30–40% O_2) on oxygenation, airway resistance, and acute respiratory acidosis [71, 72, 73]. According to a meta-analysis, the beneficial effects of this therapy seem most pronounced in the severest cases and tend to wane after 1 h of administration [74]. It is important to keep in mind that the FIO_2 and particularly the tidal volume actually delivered to the patient may substantially differ from their set values. Correction factors were hence developed that can be applied to most ICU ventilators when using HeO_2 [75]. Careful reading of the report by Tassaux et al. [75] is mandatory for anyone considering the use of HeO_2 in ventilated patients.

Finally, there are isolated reports on possible beneficial bronchodilating effects of inhaled halogenated anes-

thetics [76, 77]. However, their use in ventilated asthmatics is logistically extremely cumbersome.

tors are easily administered through the ventilator circuit [82].

Noninvasive positive pressure ventilation

For the treatment of acute respiratory failure one may consider noninvasive positive pressure ventilation (NIPPV) as an option in asthmatic patients at risk for endotracheal intubation due to progressive exhaustion. Two prospective studies including a total of 47 such patients who on admission were either normocapnic [78] or hypercapnic [79] showed that a short trial of NIPPV improves respiratory distress. Although NIPPV can be effective in severe asthma, it should not unnecessarily delay endotracheal intubation. Therefore from a practical standpoint identification of which patients would most benefit of NIPPV is crucial. Absolute contraindications for the use of NIPPV in asthma are the same as in other conditions [80], including emergency intubation for cardiorespiratory resuscitation, hemodynamic and electrocardiographic instability, life-threatening hypoxemia, and an altered state of consciousness. The presence of severe respiratory acidosis on hospital admission, while not being per se a contraindication to NIPPV, should alert the clinician to the high risk of endotracheal intubation. In fact, among severe asthmatics admitted to the ICU for acute respiratory failure it has been shown that patients treated with NIPPV had less severe respiratory acidosis (mean PaCO_2 53 ± 13 mmHg; mean pH 7.28 ± 0.008) than those who eventually underwent endotracheal intubation (mean PaCO_2 89 ± 29 mmHg; mean pH 7.05 ± 0.21) [81].

NIPPV can be started with low levels of inspiratory pressure support (5–7 cmH₂O) and PEEP (3–5 cmH₂O, see previous discussion). Pressure support should be progressively increased (by 2 cmH₂O every 15 min), the goal being to reduce respiratory rate below 25 breaths/minute, while keeping peak inspiratory pressure below 25 cmH₂O. Aerosolized bronchodila-

Conclusion

As we have seen, guidelines for mechanical ventilation in acute severe asthma are not supported by strong data in the sense of evidence-based medicine. Indeed, it is striking that the works which have most influenced present practice in this area were all observational in nature and were carried out on a limited number of patients [14, 15, 16, 19]. It seems unlikely that a higher level of evidence will emerge in the near future, due to both the relative rarity of intubation and the general agreement regarding specific techniques of ventilatory support in the acutely ill asthmatic. Such consensus is based on firm pathophysiological understanding which nothing in the available data comes to contradict.

In summary, mechanical ventilation is indicated in asthmatic patients unresponsive to aggressive medical treatment and in those admitted at an advanced stage of the disease (i.e., altered level of consciousness, total fatigue, severe respiratory distress). Such patients always have extreme lung hyperinflation due to airway obstruction and to the loss of lung elastic recoil. In these conditions striving for normocapnia may be dangerous, first, worsening lung hyperinflation with the risk of causing barotrauma and, second, by inducing cardiovascular collapse. The aim of controlled hypoventilation with permissive hypercapnia is to reduce these potentially life-threatening side effects, by using a pattern of low minute ventilation (≤ 10 l/min), tidal volume (6–10 ml/kg ideal body weight), and respiratory rate (10–14 cycles/min), taking care that expiratory time be sufficient (≥ 4 s). Controlled hypoventilation requires deep sedation, and, at least initially, muscle paralysis. The prolonged use of neuromuscular blockers should be avoided to limit the risk of ensuing myopathy. In the absence of concomitant postanoxic injury, the short-term prognosis of ventilated asthmatics is good.

References

1. McFadden ER Jr (2003) Acute severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 168:740–759
2. Shapiro JM (2002) Management of respiratory failure in status asthmaticus. *Am J Respir Med* 1:409–416
3. McFadden ER Jr, Kiser R, DeGroot WJ (1973) Acute bronchial asthma. Relations between clinical and physiologic manifestations. *N Engl J Med* 288:221–225
4. Peress L, Sybrecht G, Macklem PT (1976) The mechanism of increase in total lung capacity during acute asthma. *Am J Med* 61:165–169
5. McCarthy DS, Sigurdson M (1980) Lung elastic recoil and reduced airflow in clinically stable asthma. *Thorax* 35:298–302
6. Colebatch HJ, Finucane KE, Smith MM (1973) Pulmonary conductance and elastic recoil relationships in asthma and emphysema. *J Appl Physiol* 34:143–153
7. Cormier Y, Lecours R, Legris C (1990) Mechanisms of hyperinflation in asthma. *Eur Respir J* 3:619–624
8. Collett PW, Brancatisano T, Engel LA (1983) Changes in the glottic aperture during bronchial asthma. *Am Rev Respir Dis* 128:719–723
9. Pepe PE, Marini JJ (1982) Occult positive end-expiratory pressure in mechanically ventilated patients with airflow obstruction: the auto-PEEP effect. *Am Rev Respir Dis* 126:166–170

10. Ranieri VM, Grasso S, Fiore T, Giuliani R (1996) Auto-positive end-expiratory pressure and dynamic hyperinflation. *Clin Chest Med* 17:379–394
11. Briscoe WA, McLG Jr (1952) Ventilatory function in bronchial asthma. *Thorax* 7:66–77
12. Gattinoni L, Pesenti A, Avalli L, Rossi F, Bombino M (1987) Pressure-volume curve of total respiratory system in acute respiratory failure. Computed tomographic scan study. *Am Rev Respir Dis* 136:730–736
13. Rosengarten PL, Tuxen DV, Dziukas L, Scheinkestel C, Merrett K, Bowes G (1991) Circulatory arrest induced by intermittent positive pressure ventilation in a patient with severe asthma. *Anaesth Intensive Care* 19:118–121
14. Tuxen DV, Lane S (1987) The effects of ventilatory pattern on hyperinflation, airway pressures, and circulation in mechanical ventilation of patients with severe air-flow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 136:872–879
15. Leatherman JW, McArthur C, Shapiro RS (2004) Effect of prolongation of expiratory time on dynamic hyperinflation in mechanically ventilated patients with severe asthma. *Crit Care Med* 32:1542–1545
16. Darioli R, Perret C (1984) Mechanical controlled hypoventilation in status asthmaticus. *Am Rev Respir Dis* 129:385–387
17. Feihl F, Perret C (1994) Permissive hypercapnia. How permissive should we be? *Am J Respir Crit Care Med* 150:1722–1737
18. Leatherman J (1994) Life-threatening asthma. *Clin Chest Med* 15:453–479
19. Williams TJ, Tuxen DV, Scheinkestel CD, Czarny D, Bowes G (1992) Risk factors for morbidity in mechanically ventilated patients with acute severe asthma. *Am Rev Respir Dis* 146:607–615
20. Tuxen DV, Williams TJ, Scheinkestel CD, Czarny D, Bowes G (1992) Use of a measurement of pulmonary hyperinflation to control the level of mechanical ventilation in patients with acute severe asthma. *Am Rev Respir Dis* 146:1136–1142
21. Leatherman JW, Ravenscraft SA (1996) Low measured auto-positive end-expiratory pressure during mechanical ventilation of patients with severe asthma: hidden auto-positive end-expiratory pressure. *Crit Care Med* 24:541–546
22. Slutsky AS (1994) Consensus conference on mechanical ventilation, January 28, 30, 1993 at Northbrook, Illinois, USA. II. *Intensive Care Med* 20:150–162
23. Tuxen DV (1989) Detrimental effects of positive end-expiratory pressure during controlled mechanical ventilation of patients with severe airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 140:5–9
24. McFadden ER Jr, Ingram RH Jr, Haynes RL, Wellman JJ (1977) Predominant site of flow limitation and mechanisms of postexertional asthma. *J Appl Physiol* 42:746–752
25. Marini JJ (1989) Should PEEP be used in airflow obstruction? *Am Rev Respir Dis* 140:1–3
26. Smith TC, Marini JJ (1988) Impact of PEEP on lung mechanics and work of breathing in severe airflow obstruction. *J Appl Physiol* 65:1488–1499
27. Travers AH, Rowe BH, Barker S, Jones A, Camargo CA Jr (2002) The effectiveness of IV beta-agonists in treating patients with acute asthma in the emergency department: a meta-analysis. *Chest* 122:1200–1207
28. Rodrigo GJ (2003) Inhaled therapy for acute adult asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 3:169–175
29. Duarte AG (2004) Inhaled bronchodilator administration during mechanical ventilation. *Respir Care* 49:623–634
30. Duarte AG, Momii K, Bidani A (2000) Bronchodilator therapy with metered-dose inhaler and spacer versus nebulizer in mechanically ventilated patients: comparison of magnitude and duration of response. *Respir Care* 45:817–823
31. Hess DR, Dillman C, Kacmarek RM (2003) In vitro evaluation of aerosol bronchodilator delivery during mechanical ventilation: pressure-control vs. volume control ventilation. *Intensive Care Med* 29:1145–1150
32. Mouloudi E, Prininakis G, Kondili E, Georgopoulos D (2000) Bronchodilator delivery by metered-dose inhaler in mechanically ventilated COPD patients: influence of flow pattern. *Eur Respir J* 16:263–268
33. Corbridge TC, Hall JB (1995) The assessment and management of adults with status asthmaticus. *Am J Respir Crit Care Med* 151:1296–1316
34. Jain S, Hanania NA, Guntupalli KK (1998) Ventilation of patients with asthma and obstructive lung disease. *Crit Care Clin* 14:685–705
35. Levy BD, Kitch B, Fanta CH (1998) Medical and ventilatory management of status asthmaticus. *Intensive Care Med* 24:105–117
36. Peigang Y, Marini JJ (2002) Ventilation of patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Crit Care* 8:70–76
37. Mansel JK, Stogner SW, Petrini MF, Norman JR (1990) Mechanical ventilation in patients with acute severe asthma. *Am J Med* 89:42–48
38. Braman SS, Kaemmerlen JT (1990) Intensive care of status asthmaticus. A 10-year experience. *JAMA* 264:366–368
39. Zimmerman JL, Dellinger RP, Shah AN, Taylor RW (1993) Endotracheal intubation and mechanical ventilation in severe asthma. *Crit Care Med* 21:1727–1730
40. Bellomo R, McLaughlin P, Tai E, Parkin G (1994) Asthma requiring mechanical ventilation. A low morbidity approach. *Chest* 105:891–896
41. Kearney SE, Graham DR, Atherton ST (1998) Acute severe asthma treated by mechanical ventilation: a comparison of the changing characteristics over a 17 yr period. *Respir Med* 92:716–721
42. Khadadah ME, Onadeko BO, Mustafa HT, Metwali KE (2000) Clinical features and outcome of management of severe acute asthma (status asthmaticus) in the intensive care unit of a tertiary medical center. *Singapore Med J* 41:214–217
43. Afessa B, Morales I, Cury JD (2001) Clinical course and outcome of patients admitted to an ICU for status asthmaticus. *Chest* 120:1616–1621
44. Levraut J, Grimaud D (2003) Treatment of metabolic acidosis. *Curr Opin Crit Care* 9:260–265
45. Conti G, Ferretti A, Tellan G, Rocco M, Lappa A (1993) Propofol induces bronchodilation in a patient mechanically ventilated for status asthmaticus. *Intensive Care Med* 19:305
46. Mirenda J, Broyles G (1995) Propofol as used for sedation in the ICU. *Chest* 108:539–548
47. Reves J, Glass P, Lubarsky D (1994) Nonbarbiturate intravenous anesthetics. In: Miller R (ed) *Anesthesia*. Churchill Livingstone, New York, pp 259–264
48. Hemming A, MacKenzie I, Finfer S (1994) Response to ketamine in status asthmaticus resistant to maximal medical treatment. *Thorax* 49:90–91
49. Sarma VJ (1992) Use of ketamine in acute severe asthma. *Acta Anaesthesiol Scand* 36:106–107
50. Nehama J, Pass R, Bechtler-Karsch A, Steinberg C, Notterman DA (1996) Continuous ketamine infusion for the treatment of refractory asthma in a mechanically ventilated infant: case report and review of the pediatric literature. *Pediatr Emerg Care* 12:294–297
51. Golembiewski JA (2002) Allergic reactions to drugs: implications for perioperative care. *J Perianesth Nurs* 17:393–398
52. Bouillon T, Bruhn J, Radu-Radulescu L, Andresen C, Cohane C, Shafer SL (2003) A model of the ventilatory depressant potency of remifentanyl in the non-steady state. *Anesthesiology* 99:779–787

53. David WS, Roehr CL, Leatherman JW (1998) EMG findings in acute myopathy with status asthmaticus, steroids and paralytics. Clinical and electrophysiologic correlation. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 38:371–376
54. Shapiro BA, Warren J, Egol AB, Greenbaum DM, Jacobi J, Nasraway SA, Schein RM, Spevetz A, Stone JR (1995) Practice parameters for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patient: an executive summary. *Society of Critical Care Medicine. Crit Care Med* 23:1601–1605
55. Griffin D, Fairman N, Coursin D, Rawsthorne L, Grossman JE (1992) Acute myopathy during treatment of status asthmaticus with corticosteroids and steroidal muscle relaxants. *Chest* 102:510–514
56. Danon MJ, Carpenter S (1991) Myopathy with thick filament (myosin) loss following prolonged paralysis with vecuronium during steroid treatment. *Muscle Nerve* 14:1131–1139
57. Adnet F, Dhihi G, Borron SW, Galinski M, Rayeh F, Cupa M, Pourriat JL, Lapostolle F (2001) Complication profiles of adult asthmatics requiring paralysis during mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 27:1729–1736
58. Hansen-Flaschen J, Cowen J, Raps EC (1993) Neuromuscular blockade in the intensive care unit. More than we bargained for. *Am Rev Respir Dis* 147:234–236
59. Leatherman JW, Fluegel WL, David WS, Davies SF, Iber C (1996) Muscle weakness in mechanically ventilated patients with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 153:1686–1690
60. Behbehani NA, Al-Mane F, D'Yachkova Y, Pare P, FitzGerald JM (1999) Myopathy following mechanical ventilation for acute severe asthma: the role of muscle relaxants and corticosteroids. *Chest* 115:1627–16231
61. Douglass JA, Tuxen DV, Horne M, Scheinkestel CD, Weinmann M, Czarny D, Bowes G (1992) Myopathy in severe asthma. *Am Rev Respir Dis* 146:517–519
62. Lemos JM de, Carr RR, Shalansky KF, Bevan DR, Ronco JJ (1999) Paralysis in the critically ill: intermittent bolus pancuronium compared with continuous infusion. *Crit Care Med* 27:2648–2655
63. Rudis MI, Sikora CA, Angus E, Peterson E, Popovich J Jr, Hyzy R, Zarowitz BJ (1997) A prospective, randomized, controlled evaluation of peripheral nerve stimulation versus standard clinical dosing of neuromuscular blocking agents in critically ill patients. *Crit Care Med* 25:575–583
64. Baumann MH, McAlpin BW, Brown K, Patel P, Ahmad I, Stewart R, Petrini M (2004) A prospective randomized comparison of train-of-four monitoring and clinical assessment during continuous ICU cisatracurium paralysis. *Chest* 126:1267–1273
65. Hughes R, Goldkorn A, Masoli M, Weatherall M, Burgess C, Beasley R (2003) Use of isotonic nebulised magnesium sulphate as an adjuvant to salbutamol in treatment of severe asthma in adults: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 361:2114–2117
66. Silverman RA, Osborn H, Runge J, Gallagher EJ, Chiang W, Feldman J, Gaeta T, Freeman K, Levin B, Mancherje N, Scharf S (2002) IV magnesium sulfate in the treatment of acute severe asthma: a multicenter randomized controlled trial. *Chest* 122:489–497
67. Sydow M, Crozier TA, Zielmann S, Radke J, Burchardi H (1993) High-dose intravenous magnesium sulfate in the management of life-threatening status asthmaticus. *Intensive Care Med* 19:467–471
68. Jolliet P, Tassaux D (2003) Usefulness of helium-oxygen mixtures in the treatment of mechanically ventilated patients. *Curr Opin Crit Care* 9:45–50
69. Kress JP, Noth I, Gehlbach BK, Barman N, Pohlman AS, Miller A, Morgan S, Hall JB (2002) The utility of albuterol nebulized with heliox during acute asthma exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 165:1317–1321
70. Rose JS, Panacek EA, Miller P (2002) Prospective randomized trial of heliox-driven continuous nebulizers in the treatment of asthma in the emergency department. *J Emerg Med* 22:133–137
71. Gluck EH, Onorato DJ, Castriotta R (1990) Helium-oxygen mixtures in intubated patients with status asthmaticus and respiratory acidosis. *Chest* 98:693–698
72. Kass JE, Castriotta RJ (1995) Heliox therapy in acute severe asthma. *Chest* 107:757–760
73. Schaeffer EM, Pohlman A, Morgan S, Hall JB (1999) Oxygenation in status asthmaticus improves during ventilation with helium-oxygen. *Crit Care Med* 27:2666–2670
74. Ho AM, Lee A, Karmakar MK, Dion PW, Chung DC, Contardi LH (2003) Heliox vs air-oxygen mixtures for the treatment of patients with acute asthma: a systematic overview. *Chest* 123:882–890
75. Tassaux D, Jolliet P, Thouret JM, Roeseler J, Dorne R, Chevrolet JC (1999) Calibration of seven ICU ventilators for mechanical ventilation with helium-oxygen mixtures. *Am J Respir Crit Care Med* 160:22–32
76. Maltais F, Sovilj M, Goldberg P, Gottfried SB (1994) Respiratory mechanics in status asthmaticus. Effects of inhalational anesthesia. *Chest* 106:1401–1406
77. Revich LR, Grinspon SG, Paredes C, Moreno E, Gene R, Jorge MA (2001) Respiratory effects of halothane in a patient with refractory status asthmaticus. *Pulm Pharmacol Ther* 14:455–460
78. Soroksky A, Stav D, Shpirer I (2003) A pilot prospective, randomized, placebo-controlled trial of bilevel positive airway pressure in acute asthmatic attack. *Chest* 123:1018–1025
79. Meduri GU, Cook TR, Turner RE, Cohen M, Leeper KV (1996) Noninvasive positive pressure ventilation in status asthmaticus. *Chest* 110:767–774
80. (2001) International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: noninvasive positive pressure ventilation in acute Respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 163:283–291
81. Fernandez MM, Villagra A, Blanch L, Fernandez R (2001) Non-invasive mechanical ventilation in status asthmaticus. *Intensive Care Med* 27:486–492
82. Pollack CV Jr, Fleisch KB, Dowsey K (1995) Treatment of acute bronchospasm with beta-adrenergic agonist aerosols delivered by a nasal bilevel positive airway pressure circuit. *Ann Emerg Med* 26:552–557

SÍNDROME DE DESCONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO EM CRIANÇAS

Lucília Santana Faria

Eduardo Juan Troster

1. INTRODUÇÃO

A síndrome de desconforto respiratório agudo representa uma falência respiratória associada a uma lesão aguda grave, acometendo ambos os pulmões, decorrente de diversas etiologias. Durante a guerra do Vietnã, médicos militares trabalhando em hospitais de campanha chamaram o problema de *pulmão de choque*. A mesma forma de falência respiratória também já foi chamada de *pulmão úmido traumático*, *atelectasia congestiva* e *síndrome de desconforto respiratório do adulto (SDRA)*. Hoje se reconhece que a SDRA acomete indivíduos de qualquer idade, incluindo recém nascidos de termo. Por esta razão tem-se preferido o termo “síndrome de desconforto respiratório agudo”. Nos Estados Unidos se estima que acomete 100000 a 150000 indivíduos por ano, com uma mortalidade superior a 50%.

2. DEFINIÇÃO

Como a SDRA pode ocorrer em uma grande variedade de situações clínicas e tem sido um diagnóstico clínico, um grande número de definições tem sido utilizado por clínicos e pesquisadores. Esta heterogeneidade e falta de consenso em definir SDRA levou, por muito tempo, a uma incapacidade de se comparar estudos relacionados à epidemiologia, ao quadro clínico e a terapêutica da SDRA. Em geral, a maior parte das definições no passado incluía a presença de hipoxemia, de infiltrados difusos ao RX e a redução da complacência pulmonar. Em uma tentativa de excluir pacientes com edema pulmonar cardiogênico, os pacientes com SDRA também necessitavam apresentar uma pressão capilar pulmonar normal, que era definida como variando de 12 a 18 mmHg.

Devido a uma falta de uniformidade nas definições de SDRA, um comitê de consenso “American Thoracic Society” e “European Society of Intensive Care Medicine” se formou em 1992 e foi publicado em 1994, visando atingir uma uniformidade na definição da lesão pulmonar aguda e da síndrome de desconforto respiratório agudo (SDRA). Este consenso recomendou o uso do termo SDRA para representar a forma mais grave da lesão pulmonar aguda. O comitê definiu lesão pulmonar aguda como uma

síndrome inflamatória com aumento da permeabilidade capilar pulmonar que está associada a uma constelação de achados clínicos, radiológicos e anormalidades fisiológicas, que não podem ser explicados por um aumento da pressão de átrio esquerdo ou capilar pulmonar (Tabela 1).

Tabela 1 - Critério para diagnóstico da Lesão Pulmonar Aguda (Bernard e cols, 1994)			
Tempo de Instalação	Oxigenação	RX Tórax	Pressão Capilar Pulmonar
aguda	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg (independente do PEEP)	infiltrado bilateral em Rx de frente	≤ 18 mmHg quando medida ou ausência de evidências de aumento de pressão do átrio esquerdo

A relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ menor que 200 foi aceita como limite na diferenciação da lesão pulmonar aguda para a SDRA (Tabela 2). Para minimizar diferenças da prática clínica afetando a inclusão nas duas diferentes categorias, lesão pulmonar aguda e SDRA, a ventilação mecânica e o uso de pressão expiratória final positiva não foram considerados como critérios de inclusão.

Tabela 2 - Critério para diagnóstico da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (BERNARD e cols., 1994)			
Tempo de Instalação	Oxigenação	RX Tórax	Pressão Capilar Pulmonar
Aguda	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mmHg (independente do PEEP)	infiltrado bilateral em Rx de frente	≤ 18 mmHg quando medida ou ausência de evidências de aumento de pressão do átrio esquerdo

3. EPIDEMIOLOGIA

Por muito tempo foi difícil uma estimativa correta da incidência da lesão pulmonar aguda e da SDRA pela falta de uma definição uniforme e pela heterogeneidade das

causas e manifestações clínicas. Uma estimativa recente, para adultos, do “NIH (National Institute of Health)” descreveu uma incidência anual nos Estados Unidos de 75/100.000 habitantes, com base no número de pacientes incluídos no “NIH Acute Respiratory Distress Syndrome Network”. Em crianças, ocorre em 1 a 4% de todas as internações em terapia intensiva pediátrica, com uma mortalidade variando entre 50 e 75%, apesar dos avanços no suporte a estes pacientes. Em um estudo publicado por Davis e cols, em 1993, o diagnóstico de SDRA correspondeu a 3% de todas as admissões em uma unidade de terapia intensiva pediátrica, com uma taxa de mortalidade de 62%.

4. QUADRO CLÍNICO E FATORES PREDISPONENTES

As definições já discutidas identificam pacientes numa fase precoce da lesão pulmonar aguda e da SDRA. Entretanto, a SDRA é progressiva e se caracteriza por estágios distintos com diferentes manifestações clínicas, radiológicas e histopatológicas. A fase aguda ou exsudativa se manifesta pela instalação rápida da falência respiratória em um paciente com fator de risco. Muitas situações clínicas se associam ao desenvolvimento da SDRA e são chamados condições predisponentes ou fatores de risco:

- **Sepse** – é a causa mais comum de SDRA. Deve ser considerada em qualquer paciente que desenvolva quadro clínico de SDRA associada a quadro febril, hipotensão ou predisposição clínica à infecção grave.
- **Pneumonia aspirativa** - aproximadamente um terço dos pacientes que apresentam quadro clínico sugestivo de aspiração gástrica subsequentemente desenvolvem SDRA. Na descrição original da aspiração gástrica maciça, se sugeriu que para causar lesão pulmonar grave era necessária a aspiração de um conteúdo com pH<2,5. Estudos experimentais mais recentes mostram que a aspiração de conteúdo estomacal não ácido causa lesão pulmonar difusa, sugerindo que as enzimas gástricas e pequenas partículas alimentares também contribuem para a lesão pulmonar.
- **Contusão torácica** – a contusão pulmonar bilateral após trauma fechado de tórax se constitui um fator predisponente importante para o desenvolvimento da SDRA.
- **Trauma** – vários mecanismos podem contribuir para o desenvolvimento da SDRA após o trauma. A embolia gordurosa algumas vezes pode causar SDRA em pacientes com fraturas de ossos longos; esta complicação aparece

caracteristicamente 12 a 48hs após o trauma. Atualmente, nos Estados Unidos, houve uma redução na ocorrência de embolia gordurosa decorrente da imobilização rotineira e eficaz antes do transporte para o hospital. A sepse pode contribuir ou ser a causa da SDRA aparecendo vários dias após o trauma. Vários autores sugerem que a lesão tissular traumática maciça pode diretamente predispor ao desenvolvimento da SDRA na ausência de infecção ou embolia gordurosa.

- **Choque** – a liberação das substâncias inflamatórias que ocorre no choque leva a alteração da permeabilidade endotelial. Como 50% do endotélio do organismo se encontra no pulmão, é compreensível o desenvolvimento da SDRA no choque.
- **Infecção pulmonar** – a pneumonia é provavelmente a causa mais comum de SDRA desenvolvida fora do hospital. Os agentes mais comuns são *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Legionella pneumophila*, *Pneumocystis carinii*, bacilos GRAM negativos entéricos, e uma variedade de vírus respiratórios. As pneumonias nosocomiais podem também progredir para SDRA, sendo os principais patógenos: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, e bacilos GRAM negativos entéricos.
- **Transfusões maciças** – em um adulto, a transfusão de mais do que 15 unidades de sangue é um fator de risco importante para o desenvolvimento de SDRA, mesmo na ausência de trauma. Não se sabe ao certo se isto reflete uma lesão direta dos pulmões pela transfusão, ou se a necessidade de transfusão identifica os pacientes de alto risco para SDRA por causas concomitantes.
- **Transplante de órgãos** – nos primeiros dois a três dias após o transplante de pulmão, os receptores são predispostos a desenvolver falência primária do enxerto. Esta forma devastadora de lesão pulmonar aguda é atribuída à preservação inadequada do órgão. No transplante de medula, duas a quatro semanas após o transplante, coincidindo com a recuperação da medula, alguns pacientes desenvolvem uma falência respiratória associada a uma hemorragia pulmonar difusa. A causa é desconhecida. Um estudo sugere que o tratamento com corticosteróides reduz a mortalidade desta complicação.
- **Drogas** – SDRA pode ocorrer após intoxicação por aspirina, cocaína, opiáceos, fenotiazina e antidepressivos tricíclicos. Reações idiossincráticas a outras drogas, tais como protamina e agentes quimioterápicos, ocasionalmente precipitam SDRA após doses terapêuticas. Os contrastes radiológicos também podem precipitar SDRA em indivíduos susceptíveis.

- **Queimaduras, inalação de fumaça**
- **Embolia pulmonar**
- **Quase afogamento**
- **Circulação extracorpórea**
- **Edema pulmonar neurogênico** – é uma causa freqüente de falência respiratória em pacientes hospitalizados. Deve ser especialmente considerado quando o evento neurológico é o sangramento intracerebral ou convulsão.

Outras causas menos freqüentes de SDRA merecem atenção por responderem a um tratamento específico:

- **Pneumonia eosinofílica aguda** – ocasionalmente causa SDRA em pacientes previamente saudáveis. Os pacientes se apresentam com quadro febril, infiltrado pulmonar difuso e hipoxemia grave. Não apresentam eosinofilia no hemograma, mas no Lavado Broncoalveolar se encontra um aumento de eosinófilos. A pneumonia eosinofílica aguda responde rapidamente ao tratamento com corticóides.
- **Bronquiolite obliterante com pneumonia em organização (BOOP)** – geralmente se associa à tosse, dispnéia, e infiltrado intersticial bilateral no RX. Vários casos de BOOP têm sido descritos em pacientes que apresentam falência respiratória aguda, necessitando intubação e ventilação mecânica. O diagnóstico depende da exclusão de outras causas infecciosas e do achado patológico típico no tecido obtido de biópsia pulmonar a céu aberto. O tratamento com corticosteróides parece ser eficaz.
- **Tuberculose miliar** também deve ser considerada quando a SDRA se desenvolve em um paciente hospitalizado por uma doença febril sistêmica. O diagnóstico é feito pela recuperação do bacilo álcool ácido resistente (BAAR) no lavado broncoalveolar.

Um aspecto característico da fase aguda é a hipoxemia arterial refratária ao aumento da FiO₂. O achado radiológico se caracteriza por um infiltrado alveolar ou alvéolo intersticial bilateral, simétrico ou assimétrico, podendo incluir derrame pleural. A tomografia computadorizada de tórax mostra infiltrado alveolar, consolidação e atelectasia principalmente nas zonas dependentes do pulmão (regiões posteriores) e outras áreas poupadas e até hiperinsufladas. Entretanto, estudos com lavado bronco-alveolar mostram que mesmo nas áreas radiologicamente poupadas, zonas não dependentes do pulmão, podem ter substâncias inflamatórias.

Embora a lesão pulmonar aguda e a SDRA possam se resolver completamente em alguns pacientes após a fase aguda, em outros ela progride para uma alveolite fibrosante, com persistência da hipoxemia, aumento do espaço morto alveolar e uma redução maior da complacência pulmonar. Hipertensão pulmonar decorrente da obliteração do leito capilar pulmonar pode ser intensa. A radiografia de tórax mostra opacidades lineares correspondentes à fibrose em evolução. Pneumotórax pode ocorrer, mas a incidência é de apenas 10 a 13% e não está claramente relacionada às pressões na via aérea ou ao nível de pressão expiratória final positiva (PEEP). A tomografia de tórax mostra opacidade intersticial difusa e formações císticas.

A fase de recuperação se caracteriza pela resolução gradual da hipoxemia e melhora da complacência pulmonar. As anormalidades radiológicas se resolvem completamente. Muitos pacientes voltam à função pulmonar normal.

5. FISIOPATOLOGIA

A SDRA clínica ocorre primariamente como resultado de uma lesão inflamatória no alvéolo produzindo um dano alveolar difuso. Os pulmões provavelmente são particularmente vulneráveis à lesão inflamatória, pois os mediadores são liberados na corrente sanguínea e os pulmões recebem praticamente todo o débito cardíaco, que passa pelos capilares pulmonares.

As citocinas pró-inflamatórias tais como o fator de necrose tumoral, interleucina-1, interleucina-6 e interleucina-8 são liberadas em resposta a uma grande variedade de insultos precipitantes (sepse, trauma, choque, pancreatite,...). Os neutrófilos são recrutados para os pulmões, são ativados e liberam mediadores tóxicos tais como radicais de oxigênio e proteases que lesam o endotélio capilar e alveolar. Uma alteração na apoptose (destruição natural) dos neutrófilos nas fases precoces da SDRA pode amplificar este fenômeno.

Como resultado, as barreiras normais à formação do edema alveolar são perdidas. As proteínas escapam do espaço vascular, e o gradiente oncótico que favorece a reabsorção de fluido é perdido. Os fluidos escapam para o interstício e ultrapassam a capacidade de absorção dos linfáticos. Os espaços aéreos são preenchidos com fluido edematoso proteináceo, sanguíneo e com debris de células degeneradas. A função do surfactante é perdida resultando em colapso alveolar.

Todos estes desarranjos fisiopatológicos resultam em:

- **Alteração na troca gasosa**

O distúrbio ventilação-perfusão com aumento do “shunt” são as principais causas da hipoxemia. O aumento do espaço morto fisiológico pode interferir na eliminação de CO_2 , entretanto hipercapnia é incomum, pois o volume minuto para manter uma PaCO_2 normal aumenta significativamente.

- **Alteração na complacência pulmonar**

A redução na complacência pulmonar é um dos marcadores da SDRA. Esta redução é decorrente do colapso de alvéolos que passam a ser não aerados ou pobremente aerados. Como apenas as áreas de pulmão com função normal ou parcialmente aeradas participam da troca gasosa, mesmo pequenos volumes correntes podem exceder a capacidade inspiratória pulmonar e causar um aumento dramático nas pressões nas vias aéreas. O aumento da resistência nas vias aéreas é um fator adicional da SDRA que pode ocorrer, porém sua importância clínica não é clara.

Hipertensão pulmonar: a hipertensão pulmonar também ocorre comumente na SDRA. Os fatores que contribuem para a ocorrência da hipertensão pulmonar incluem o reflexo de vasoconstrição hipóxica, a alteração na vasculatura pulmonar decorrente do colapso alveolar e a compressão vascular pela ventilação com pressão positiva. Como a vasoconstrição hipóxica contribui para uma melhora no desequilíbrio ventilação-perfusão e a ocorrência de cor pulmonale agudo é rara, e as conseqüências deletérias da hipertensão pulmonar relacionada a SDRA não são claras.

6. PADRÃO RADIOLÓGICO E TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA

O RX inicial pode ser normal, mas isto é raramente observado. Entre 12 e 24hs, uma opacidade homogênea parenquimatosa bilateral, dispersa está presente. Uma progressão para uma opacificação homogênea densa pode ocorrer nas próximas 24 a 48hs. Se os pacientes sobreviverem a este período, o curso natural da SDRA é a progressão para uma fase crônica. Seguem-se vários dias em que persiste a opacificação homogênea, algumas áreas de transparência normal começam a ser vistas dispersas no pulmão. A opacidade se torna mais heterogênea, de padrão linear ou reticular. Estas alterações radiológicas ocorrem ao mesmo tempo em que células inflamatórias subagudas e crônicas, hiperplasia dos pneumócitos tipo II e fibroblastos são observados à análise histopatológica dos pulmões. Os fibroblastos se tornam mais numerosos e se forma o colágeno, o padrão heterogêneo se mantém estável por dias ou semanas. Em cerca de 11% dos casos, a fibrose crônica persiste e um volume pulmonar reduzido se mantém como uma anormalidade constante ao RX de tórax.

Embora na radiografia de tórax, o infiltrado pulmonar pareça homogêneo, a avaliação da tomografia computadorizada (TC) de tórax mostra lesões parenquimatosas pulmonares não homogêneas, localizadas primariamente nas regiões dependentes da gravidade (regiões dorsais). As mudanças no decúbito do paciente da posição supina para a prona causam alterações na tomografia com mudança do colapso das regiões dorsais para as regiões ventrais.

A tomografia computadorizada de tórax também tem sido utilizada para a determinação do PEEP adequado para se obter uma melhora da densidade pulmonar na TC, ou seja, reversão do colapso pulmonar ou recrutamento pulmonar.

7. TRATAMENTO

○ Abordagem geral

A melhora no suporte fornecido aos pacientes com lesão pulmonar aguda e SDRA pode ter contribuído para o recente declínio nas taxas de mortalidade observadas nos Estados Unidos. Inicialmente, deve-se realizar uma procura cuidadosa para se estabelecer a causa da SDRA, com especial atenção para as possibilidades de infecções tratáveis como sepse ou pneumonia. As infecções abdominais devem ser tratadas prontamente com agentes antimicrobianos e/ou cirurgia. As infecções nosocomiais devem ser prevenidas e precocemente tratadas uma vez que muitos pacientes evoluem a óbito por infecções descontroladas. A manutenção de um aporte nutricional adequado é essencial, dando preferência à via enteral em relação à parenteral, pois esta via não carrega consigo o risco de infecção relacionada a cateter.

Com relação ao manejo hemodinâmico, existe uma tendência à restrição de volume nos pacientes com SDRA, visando reduzir o edema pulmonar. Estudos em animais mostraram uma redução do edema pulmonar com a redução da pressão no átrio esquerdo. Alguns estudos clínicos também corroboraram com esta hipótese. Um objetivo razoável é se manter o volume intravascular no mínimo necessário para se obter uma adequada perfusão sistêmica, avaliada pelo balanço ácido-básico e pela função renal. Se a perfusão sistêmica não puder ser mantida após o restabelecimento da volemia, como freqüentemente ocorre nos pacientes com choque séptico, o uso de drogas vasopressoras está indicado para a manutenção da perfusão orgânica e normalização da oferta de oxigênio para os tecidos. Entretanto, com base nos resultados negativos de ensaios clínicos, o uso de níveis acima do normal de oferta de oxigênio não deve ser recomendado.

- **Abordagem farmacológica**

A SDRA é provavelmente uma das duas ou três patologias cujo processo fisiopatológico foi mais estudado dentre as patologias que ocorrem em terapia intensiva. A maior parte do que se sabe hoje, desta doença tão grave e dos seus mediadores, vêm de estudos em modelos animais. Em meados dos anos 70, o desenvolvimento de um modelo de SDRA em ovelhas, e posteriormente em porcos, levou a descoberta de uma grande variedade de mediadores lipídicos, aminas, citoquinas, proteases, etc. A presença de mediadores altamente tóxicos associados ao desenvolvimento da SDRA levou a um alvoroço no desenvolvimento de drogas nesta área. Um grande número de novas modalidades terapêuticas tem sido examinado em estudos recentes, porém a maior parte delas ainda se mantém controversa.

Apesar dos estudos em animais serem animadores, nenhum efeito benéfico no desfecho final dos pacientes foi demonstrado, e assim, o uso rotineiro e qualquer uma das drogas acima no tratamento da SDRA não pode ser recomendado.

Apesar da controvérsia envolvendo o uso de corticóides da SDRA, seu uso tem-se mostrado benéfico em dois grupos específicos de pacientes com SDRA. O primeiro grupo de pacientes seriam os de risco para embolia gordurosa (múltiplas fraturas de ossos longos), nos quais o corticóide administrado profilaticamente leva a uma redução no risco de desenvolver falência respiratória. O segundo grupo de pacientes são os portadores de pneumonia por *Pneumocystis carinii*. Cinco estudos conduzidos entre 1989 e 1990 estabeleceram o papel dos corticóides em pacientes com pneumonia por *P. carinii* e hipoxia. No maior dos estudos, que incluiu 251 pacientes, a incidência da falência na oxigenação, necessidade de ventilação mecânica, e morte foram reduzidas em 50% no grupo que recebeu corticóides concomitante a terapêutica antimicrobiana.

Nos últimos 10 anos houve um progresso marcante no que diz respeito à compreensão do papel dos diferentes mediadores em pacientes com lesão pulmonar aguda. Os ensaios clínicos na SDRA, bem como na sepse, principal causa de SDRA, têm aumentado em número, tamanho e qualidade neste período. Embora nenhum destes estudos tenha produzido uma nova terapêutica indiscutível para a SDRA, cada um deles deixa uma semente para um estudo mais elegante e mais eficiente.

- **Ventilação mecânica**

Tradicionalmente os objetivos durante a ventilação mecânica das crianças com SDRA eram a manutenção dos gases sanguíneos normais através da utilização de altos

volumes correntes com conseqüentes altos picos inspiratórios de pressão, PEEP de 5 a 15 cmH₂O, altos níveis de FiO₂ e relações inspiratórias/expiratórias de 1:2 até 1:5.

O uso de volumes correntes altos (10-12 ml/kg) resulta em hiperdistensão alveolar e ventilação excessiva das áreas funcionalmente normais do pulmão com SDRA. Na síndrome do desconforto respiratório agudo, apesar de difusa, a lesão do parênquima pulmonar é bastante heterogênea. O aspecto de “pulmão branco” ao RX esconde a existência de áreas de tecido pulmonar normal ao lado de formações císticas e áreas de condensação. Estas alterações fazem com que o volume corrente, durante a inspiração, se distribua de forma heterogênea, com preferência pelas áreas previamente abertas e, portanto, hiperdistensão destas regiões. Este fenômeno gerou a criação do conceito de “baby lung”, ou seja, o pulmão de um adulto com SDRA tem apenas uma pequena parte que efetivamente acomoda o volume corrente ofertado, semelhante ao volume de um pulmão de uma criança. Assim, o uso de volumes correntes altos ou pico de pressão inspiratória elevados (que geram volumes correntes altos) leva a uma lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica que se caracteriza por formação de infiltrado granulocítico nos alvéolos, aumento da permeabilidade vascular pulmonar, formação de membrana hialina e hemorragias intra-alveolares, ou seja, a própria ventilação mecânica leva a um dano do parênquima pulmonar semelhante a SDRA e, no caso de uma lesão pré-existente, a um agravamento da mesma. Além disso, os picos inspiratórios elevados de pressão aumentam o risco do aparecimento de pneumotórax e fístulas bronco pleurais.

Os efeitos adversos dos altos volumes correntes e pressões inspiratórias elevadas, aliadas à melhor compreensão da heterogeneidade da lesão pulmonar, levaram a uma alteração nas estratégias de ventilação mecânica na SDRA.

A mecânica pulmonar e a fisiologia da barreira ar-sangue no pulmão diferem significativamente com a maturação pulmonar, possivelmente colocando os recém nascidos e as crianças pequenas a um maior risco de desenvolver a chamada lesão pulmonar induzida pela ventilação. Em recém nascidos, a permeabilidade do epitélio alveolar é inversamente relacionada à idade pós-natal. Além disso, no pulmão de um rato prematuro, a elastina e o colágeno estão proporcionalmente diminuídos em relação ao adulto, levando a uma redução no recolhimento elástico e a uma maior vulnerabilidade da integridade estrutural do pulmão. Em coelhos de 4 a 6 semanas de vida e coelhos adultos, ventilados por 1 hora, o coeficiente de filtração capilar pulmonar aumenta em 91% nos coelhos recém nascidos ventilados com um pico inspiratório de pressão de 15 cmH₂O e 440% quando o pico de pressão é de 45 cmH₂O. É provável que o pulmão de

lactentes jovens seja mais susceptível a lesão induzida pelo ventilador, talvez em decorrência do aumento da complacência da caixa torácica imatura.

A lesão pulmonar induzida pelo ventilador pode ser iniciada se o volume final expiratório é muito baixo e o recrutamento alveolar e/ou a hiperdistensão alveolar ocorrem repetidamente. Parece ideal, portanto, tentar individualizar o volume pulmonar ótimo em cada paciente com lesão pulmonar, idealmente mantendo o pulmão tão aberto quanto possível ao final da expiração para evitar o trauma cíclico de recrutamento e colapso.

Apesar da ventilação mecânica salvar vidas, nos últimos 10 a 15 anos, diversos estudos demonstraram que a ventilação mecânica pode induzir uma lesão muito semelhante a SDRA. Mais recentemente, estudos identificaram o potencial da ventilação mecânica em causar ou estender a disfunção orgânica múltipla. Por estas razões, muitos autores têm recomendado o uso de uma estratégia ventilatória de proteção pulmonar. A estratégia ventilatória de proteção pulmonar pode ser definida como uma ventilação que minimiza o volume corrente, mantém o pico inspiratório de pressão baixo e aplica pressão expiratória final positiva suficiente para evitar abertura e fechamento das unidades pulmonares instáveis. Quando se realiza curva pressão volume, a ventilação deve ter o PEEP acima do primeiro ponto de inflexão e a pressão inspiratória abaixo do segundo ponto de inflexão. Em estudos animais, já está claramente estabelecido que dois fatores influenciam a lesão epitelial observada durante a ventilação mecânica: 1) volumes correntes que levam a hiperdistensão e 2) a abertura e fechamento de unidades pulmonares instáveis. O padrão ventilatório que não evita estes limites causa ruptura da membrana capilar alveolar, com desenvolvimento de edema intersticial e intra-alveolar, alteração na produção de surfactante, e inflamação generalizada. Vários grupos têm demonstrado a ativação de mediadores inflamatórios e a ruptura de capilares pulmonares. Além disso, dois estudos mostraram que padrões ventilatórios inadequados podem resultar em translocação de bactérias do pulmão para a circulação sistêmica. Estes dados levaram alguns a especular que a utilização de padrões ventilatórios inadequados, não apenas levam a ruptura da membrana alvéolo capilar e a ativação de mediadores inflamatórios, como também estender ou causar a falência orgânica múltipla como resultado da translocação de mediadores. Um estudo recente de Ranieri e colaboradores, mostrou que pacientes ventilados com baixo volume corrente e alto PEEP demonstraram uma redução nos mediadores inflamatórios sistêmicos e pulmonares após 36hs de ventilação, quando comparados com pacientes ventilados com altos volumes correntes (12 ml/kg) e baixo PEEP (baseado na oxigenação, mantido em cerca de 10 cm H₂O).

Para alguns o pulmão pode ser a máquina que leva à falência múltipla de órgão e sistemas.

Alguns estudos randomizados controlados comparando uma estratégia protetora do pulmão ao manuseio ventilatório padrão foram publicados. No estudo de Amato e colaboradores, uma melhora na sobrevida foi observada no grupo da estratégia protetora, enquanto nos estudos de Stewart e colaboradores e Brochard e colaboradores, não se observou diferença na sobrevida. Provavelmente a razão desta discrepância é que só no primeiro estudo os volumes correntes e os picos de pressão eram diferentes entre os dois grupos, e também neste estudo o nível de PEEP foi definido pela realização da curva pressão volume (cerca de 16 cmH₂O), enquanto nos dois outros estudos, o PEEP era determinado pela oxigenação (entre 8 e 10 cmH₂O). Além disso, Amato e colaboradores usaram uma pressão contínua na via aérea de 35 a 40 cmH₂O por 30 a 40 segundos, como manobra de recrutamento, toda vez que o ventilador era desconectado.

Mais recentemente, um ensaio multicêntrico randomizado, com 861 pacientes mostrou uma redução na mortalidade (31%) no grupo ventilado com volume corrente baixo (6 ml/kg) comparado ao grupo ventilado com volume corrente alto (12 ml/kg), no qual a mortalidade foi de 40%.

Assim sendo, vários estudos em adultos e alguns em crianças sugerem efeitos benéficos da utilização de uma estratégia de ventilação mecânica menos agressiva em pacientes com SDRA. Esta estratégia se baseia em 5 pontos principais:

- (1) limitação do pico inspiratório de pressão em 35 cmH₂O;
- (2) utilização de volumes correntes baixos, 5-7ml/kg, permitindo uma subida da pCO₂ até 60 a 100 mmHg, desde que o pH seja maior ou igual a 7,20 (hipoventilação controlada ou **hipercapnia permissiva**);
- (3) PEEP suficiente para permitir uma redução da FiO₂ a níveis menores que 60%; em geral, PEEP entre 10 e 20 cmH₂O;
- (4) aumento do tempo inspiratório para melhorar a distribuição de ar nas unidades pulmonares com diferentes constantes de tempo, e se necessário inversão da relação inspiratória/expiratória e utilização de fluxo desacelerante, com ventilação limitada à pressão ou ventilação com pressão regulada e volume controlado (PRVC);
- (5) redução da toxicidade de oxigênio através da utilização de FiO₂ menor que 60% (manter paO₂ ≥ 60 mmHg ou saturação de O₂ ≥ 90 → **hipoxemia permissiva**).

O uso de (1) e (2) se baseia no que foi discutido acima, na lesão pulmonar induzida pela hiperdistensão alveolar. A hipoventilação controlada com hipercapnia permissiva tem se mostrado uma terapêutica lógica nos casos de SDRA que solicitam um suporte

ventilatório muito agressivo. Esta técnica minimiza os danos do parênquima pulmonar induzidos pela ventilação (estratégia protetora do pulmão). A hipercapnia permissiva é contra-indicada em crianças com hipertensão intracraniana, arritmias cardíacas, hipertensão arterial sistêmica grave e em hipertensão pulmonar com sinais de falência de ventrículo direito, que também são os principais efeitos colaterais da hipercapnia. A monitorização rigorosa da saturação de oxigênio, dos gases sanguíneos, das variáveis hemodinâmicas e do nível de consciência é muito importante, para que se reconheça e trate possíveis efeitos colaterais.

O uso do PEEP na SDRA é essencial, e se baseia na necessidade de aumentar a capacidade residual funcional reduzida pelo colapso alveolar. O uso de PEEP elevado é freqüentemente necessário para garantir um melhor recrutamento alveolar. É importante ter em mente que o uso de PEEP elevado leva a uma redução do débito cardíaco que pode levar a uma piora na oferta de oxigênio para os tecidos. Assim sendo, a monitorização hemodinâmica nesta situação é necessária, mesmo que não invasiva, por dados clínicos ou ecocardiografia com doppler, para adequação de reposição hídrica e drogas inotrópicas.

Nos casos em que as estratégias (1), (2) e (3) já estão sendo utilizadas e mesmo assim a hipoxemia se mantém pode-se proceder ao aumento gradativo do tempo inspiratório, até 1,2 a 2,0 seg. É descrito o uso de tempos inspiratórios até 3,0 seg e relação i:e até 4:1, porém na prática os riscos sobrepõem os benefícios com o uso de tempos superiores a 2,0 seg e relações que ultrapassem 2:1. Esta estratégia leva a um aumento da pressão média da via aérea e conseqüentemente da oxigenação, sem que haja necessidade de aumentar o pico inspiratório de pressão. Tem como maior risco a ocorrência de auto-PEEP e conseqüentemente redução do débito cardíaco e barotrauma. É uma técnica não fisiológica que necessita de sedação agressiva e eventualmente curarização e, portanto só é indicada nos casos extremos de SDRA.

A redução da FiO_2 , assim que possível a níveis menores que 60%, deve ser um objetivo mantido sempre em mente, associado também a uma certa permissividade em relação a hipoxemia leve, ou seja, o objetivo em relação à oxigenação nos casos de SDRA deve ser o nível inferior da normalidade, manter uma saturação de oxigênio em torno de 90%, com uma pO_2 em torno de 60 mmHg.

Além da estratégia de ventilação descrita acima, que é a que temos utilizado, outras formas de abordagem não convencional tem surgido com intuito de reduzir a alta mortalidade da SDRA pediátrica, como a posição prona, insuflação de gás na traquéia, oxigenação de membrana extracorpórea, a ventilação de alta freqüência e a ventilação

líquida. E também se tem descrito a associação de várias modalidades como, por exemplo, a inalação de óxido nítrico na hipercapnia permissiva para reduzir a hipertensão pulmonar e outras.

Posição prona – a posição prona é uma forma útil de se melhorar a oxigenação em pacientes com SDRA e hipoxemia refratária. A posição prona resulta no recrutamento de áreas atelectasiadas nas regiões dependentes dos pulmões (especialmente nas regiões retro cardíacas, comprimidas também pelo peso do coração). Esta técnica tem mostrado melhora na oxigenação, melhora na relação ventilação/perfusão, e redução do shunt em estudos com animais, e melhora da oxigenação em pacientes com lesão pulmonar em vários estudos não controlados. Estes resultados decorrem do aumento do recrutamento e ventilação das regiões dorsais do pulmão, mais do que de uma redistribuição do fluxo sanguíneo. A melhora na complacência que ocorre na posição prona permite reduções na FiO_2 e no PEEP, e aumenta a drenagem de secreções das regiões dependentes dos pulmões. A monitorização não deve ser interrompida durante a mudança na posição, e uma atenção especial deve ser dada aos cateteres e a via aérea durante este processo.

Insuflação de gás traqueal (TGI) – a hipercapnia associada à estratégia protetora pulmonar pode ser atenuada pela TGI, via cateter colocado através do tubo endotraqueal. Nesta abordagem, o CO_2 no espaço anatômico proximal ao cateter é lavado, evitando que este CO_2 seja reinspirado. A melhora na eliminação de CO_2 é proporcional à taxa de fluxo no cateter e na magnitude relativa do componente anatômico do espaço morto. A proporção relativa atribuída ao componente anatômico do espaço morto aumenta com a redução do volume corrente. Se utilizado de forma inadequada, tem um potencial para lesar a mucosa traqueal e/ou levar a barotrauma. Vários estudos em animais têm demonstrado a eficácia da TGI na SDRA durante a hipoventilação controlada. Além disso, a TGI pode ser utilizada para reduzir a pressão na via aérea mantendo a eucapnia em paciente que não tolere uma elevação da PCO_2 e que tenha altas pressões na via aérea. Há um número pequeno de estudos clínicos utilizando a TGI e não há estudos controlados, pois, até o momento não há nos Estados Unidos um produto comercialmente disponível que permita a aplicação segura da TGI. Idealmente, a TGI deveria ser administrada durante a expiração para prevenir aumento no volume corrente e na pressão na via aérea.

ECMO e ECCO₂-R (Oxigenação de Membrana Extracorpórea e Remoção Extracorpórea de CO₂) – estudos utilizando estas duas técnicas em pacientes adultos com SDRA não tem mostrado melhora significativa na sobrevida destes pacientes. Um ensaio randomizado comparando ECMO à ventilação mecânica convencional em 90 pacientes adultos com SDRA não mostrou qualquer diferença na sobrevida entre os dois grupos. Em pediatria há poucos estudos utilizando ECMO em SDRA, e com um número reduzido de pacientes. Em 1993, Moler e colaboradores, descreveram que o uso de ECMO após 1988 estava associado a uma melhora na sobrevida comparado ao período anterior a 1988. Aparentemente, nos centros onde a ECMO é mais freqüentemente utilizada no tratamento de pacientes pediátricos, o resultado é melhor quando comparado com centros com menor experiência com esta técnica. A ECCO₂-R é uma técnica que se mostrou popular na Europa, mostrando melhora na sobrevida utilizando controles históricos. Há pouca experiência com o uso desta técnica em crianças.

Ventilação de alta freqüência – em 1972, a técnica da oscilação utilizando pistons eletromagnéticos com um volume pequeno (1 a 3 ml/kg) e uma freqüência respiratória bastante alta (>300 resp/min) foi descrita. Na sua forma mais ortodoxa, a abordagem protetora, com repouso do pulmão aberto, pode ser obtida com o uso da ventilação de alta freqüência oscilatória. Nesta forma não convencional de suporte, se mantém o recrutamento pulmonar com a manutenção de uma pressão constante (Pressão Média da Via Aérea), geralmente, entre 15 e 30 cmH₂O; em torno desta pressão as oscilações de alta freqüência ocorrem (com uma freqüência variando de 4 a 15 Hz e com uma amplitude de 20 a 60 cmH₂O) gerando a ventilação alveolar. Em geral, os volumes correntes são muitos menores que os observados durante a ventilação convencional e são menores que o espaço morto anatômico; como consequência, o pico de pressão alveolar é muito menor do que os observados durante a ventilação convencional. Na ventilação convencional, mesmo com estratégia protetora, mantendo o volume pulmonar ótimo, utilizando PEEP para manter uma adequada capacidade residual funcional e limitando o volume corrente para evitar a hiperdistensão alveolar, mesmo quando rigorosamente aplicada, pode não prevenir totalmente o colapso (derecrutamento), durante a expiração. Na ventilação de alta freqüência oscilatória, habitualmente a pressão média da via aérea, é colocada acima da pressão de fechamento, e o volume pulmonar é mantido constante durante a exalação. Como consequência, o pulmão fica protegido do estresse cíclico de derecrutamento que ocorre na ventilação convencional. Em 1994, Arnold e colaboradores descreveram os resultados de um ensaio multicêntrico randomizado, comparando ventilação de alta

freqüência e ventilação mecânica convencional em pacientes pediátricos com SDRA. Eles concluíram que o uso de ventilação de alta freqüência oscilatória resultou em melhora da sobrevida, menos barotrauma e menor necessidade de oxigênio após 30 dias. Atualmente, muitas unidades de terapia intensiva pediátrica consideram o uso de ventilação de alta freqüência oscilatória relativamente cedo, em pacientes com piora da lesão pulmonar e em ventilação convencional, com o objetivo de minimizar o risco de barotrauma associado ao aumento nos níveis de suporte convencional. Na abordagem ventilatória de pacientes com falência respiratória hipoxêmica e lesão pulmonar aguda, o uso precoce de uma estratégia protetora, com abertura do pulmão, deve ser utilizada, seja de forma convencional ou na forma de ventilação de alta freqüência. A conversão da ventilação convencional para a de alta freqüência deve ser cogitada quando a pressão de pico inspiratório for maior do que 35 cm H₂O ou a pressão média da via aérea atingir 15 a 18 cm H₂O, apesar da hipercapnia permissiva.

Introdução

A terapia nutricional é uma das intervenções terapêuticas indicadas para o paciente crítico fazendo parte do tratamento de suporte com duas finalidades: nutrição propriamente dita e suporte metabólico e/ou imunológico.¹

Em relação ao adulto, a criança possui reserva energética e protéica menor e gasto energético e necessidade protéica maior sendo, portanto, mais susceptível ao jejum e ao estresse e mais propensa à desnutrição proteico-calórica.²

Nos pacientes criticamente enfermos (traumatizados, sépticos, em pós-operatório de grande cirurgia ou grande queimado) observa-se que o suporte nutricional (SN) é, habitualmente, dificultado por alterações metabólicas e hormonais comuns à síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SRIS) e que afetarão a utilização dos nutrientes. A resposta metabólica é mediada por mecanismos neuro-hormonais que incluem ativação do sistema nervoso simpático e do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.¹ A resposta neuro-endócrina promove desvio de substrato de funções não essenciais para funções essenciais à sobrevivência. Observa-se elevação de catecolaminas, glucagon, hormônio do crescimento (GH), aldosterona e ADH e insulina.³ O padrão de resposta do paciente dependerá da natureza, intensidade, duração do estímulo agressor e da sua capacidade de resposta que será influenciada, dentre outros fatores, por seu estado nutricional e genoma. Esta resposta atinge seu pico entre o terceiro ou quarto dia após a agressão e, habitualmente, se reverte entre 7 e 10 dias. No entanto, a manutenção do processo hipermetabólico resulta em rápido processo de desnutrição e disfunção imunológica que, em alguns casos, culmina em disfunção de múltiplos órgãos e sistemas (DMOS).⁴

O gasto energético destes pacientes é elevado e o ambiente é de hipermetabolismo, com consumo misto de substratos energéticos, isto é, glicose, lipídeos e proteínas. A adaptação destes pacientes ao estresse reflete a necessidade de sintetizar novos compostos protéicos (proteínas de fase aguda) para defesa (anticorpos, imunoglobulinas e substâncias de resposta inflamatória), cicatrização (fatores de atração de fibroblastos e de síntese de colágeno), coagulação ou nutrição de tecidos de elevada replicação. O elevado metabolismo pode ser reconhecido no paciente adequadamente ressuscitado do ponto de vista hemodinâmico através de hipertermia, taquicardia, taquipneia, hiperglicemia, aumento do consumo de oxigênio e do débito cardíaco.¹ Constata-se

liberação de catecolaminas e utilização de aminoácidos gliconeogênicos, além de utilização de ácidos graxos livres. Hiperglicemia e aumento da gliconeogênese ocorrem em resposta à maior necessidade de glicose dos tecidos lesados e órgãos vitais.³ Ocorre, também, hiperinsulinemia em resposta à hiperglicemia. No entanto, suas ações serão restritas por graus variáveis de resistência periférica. Dentre as ações associadas à elevação da insulina estão: prevenir o aproveitamento da gordura armazenada e sua transformação em corpos cetônicos, com liberação de ácidos graxos.¹ A resistência periférica à insulina, porém, assegura produção contínua de glicose, reduz a sua oxidação no músculo e permite armazenamento como glicogênio hepático.³ O aumento da lipólise provê ácidos graxos livres para obtenção de energia e glicerol para gliconeogênese e o hipercatabolismo protéico (que ocorre principalmente nos músculos esqueléticos) permite que os aminoácidos de cadeia ramificada (AACR) sejam convertidos em alanina e glutamina. A alanina atuará como precursor da gliconeogênese e da síntese protéica hepática e a glutamina atuará como combustível preferencial para células com alta taxa de divisão celular, como enterócitos e linfócitos. A deaminação dos AACR fornece aminoácidos para síntese de proteínas envolvidas na resposta imunológica (imunoglobulinas e reagentes da fase aguda) e proteínas de cicatrização.³

Necessidades Hídricas

As necessidades hídricas são variáveis dependendo das diversas faixas etárias (Tabela 1 e 2) e também do quadro clínico do paciente.

Tabela 1. Necessidades hídricas diárias do recém-nascido*

Dia/peso	750-1000g	1001-1250g	1251-1500g	1501-2000g	>2001g
1-2 dias	105	100	80-90	70-80	60-70
3 dias	140	130	120	110	80-100
> 7dias	150-160	140	130	130	130

*Com base no peso do nascimento e em ml/Kg

Tabela 2. Necessidades hídricas diárias (fórmula de Holliday & Segar)

Peso	Necessidade hídrica
Até 10 Kg	100ml/Kg
11-20 Kg	1000ml + 50ml/Kg acima de 10Kg
> 20Kg	1500ml + 20ml/Kg acima de 20Kg

Recomenda-se avaliação diária do peso, estado de hidratação, densidade urinária, volume de diurese e balanço hídrico. As necessidades hídricas dos recém-natos (RN) podem ser estimadas em relação ao peso do nascimento e idade (Tabela 1). Os RN prematuros extremos podem ter necessidades iniciais de líquidos de até 200-300 ml/kg/dia devido perdas insensíveis através da pele e à imaturidade da função renal.² Para o cálculo das necessidades hídricas basais, em crianças com peso superior a 10kg, utiliza-se a fórmula de Holliday & Segar que estima a atividade metabólica diária a partir do peso corporal.^{2,3} Fatores que aumentam as necessidades hídricas diárias como fototerapia, estados hipercatabólicos, hipertermia, temperatura ambiente elevada, perdas enterais, diabetes, uso de diuréticos devem ser lembrados, assim como os que diminuem as necessidades hídricas tais como as incubadoras em temperatura e umidade adequadas, situações de sedação, analgesia e relaxamento muscular. Variações súbitas do peso, para menos ou para mais, podem refletir déficit ou excesso de oferta hídrica e devem ser investigadas. O edema que acompanha a SRIS, que resulta de alteração da permeabilidade capilar, é indicativo de restrição hídrica. Diversos fatores, entre eles, hipotensão e hipóxia, podem comprometer a função renal. Na vigência de insuficiência renal aguda (IRA) deve-se administrar o volume adequado para suprir as necessidades protéico-energéticas mesmo que seja necessário instalação de terapia dialítica para retirada de excesso de líquido.³ Além dos casos de IRA e SRIS, os pacientes com doença pulmonar crônica, persistência do canal arterial, e síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) são bastante sensíveis à sobrecarga hídrica.² Após a resolução da SRIS e não havendo mais necessidade de restrição hídrica pode-se aumentar a oferta hídrica basal em até 50% dos seus valores objetivando maior oferta de nutrientes e promoção do anabolismo.³

Necessidades Energéticas

Os principais componentes do gasto energético de uma criança são taxa energético basal (TMB), o crescimento e a atividade física. A TMB é definida como a quantidade mínima de energia que o corpo necessita em situação de repouso e jejum. O gasto energético diário da criança é a TMB acrescida do gasto energético com crescimento e atividade física. Exemplificando: o lactente jovem utiliza 35 a 40% do gasto energético diário para crescimento; ao redor do segundo ano esta taxa se estabiliza entre 2% e 5%.^{2,3} Durante o estresse metabólico não há crescimento nem atividade física e ausência destes componentes associada à sedação reduz o gasto energético, em alguns casos apenas para atingir a TMB. Por outro lado, nos pacientes graves politraumatizados, sépticos, grandes queimados portadores de insuficiência respiratória grave, insuficiência cardíaca,

grande pós-operatório, as necessidades calóricas aumentam de 50 até 100%. Para calcular as necessidades energéticas há de-se acrescentar à TMB de um fator de estresse que varia de 1,1 a 1,2. A TMB pode ser estimada conforme a fórmula de Seashore,⁵ a seguir:

$$\text{TMB (Kcal/Kg)} = 55 - 2 \times \text{idade (anos)}$$

Necessidade energética: TMB X Fator Estresse

É importante destacar que a análise metabólica por calorimetria indireta demonstrou que as fórmulas tendem a superestimar o consumo de energia e que este consumo pode variar em até 30% dos seus valores em 24 horas.³ A principal fonte energética são os carboidratos que devem corresponder entre 45% e 65% das necessidades diárias.² Na nutrição parenteral (NP) a glicose é a principal fonte de carboidratos. Deve-se iniciar com uma velocidade de infusão de glicose (VIG) em torno de 3 a 4mg/Kg/min ou igual a que o paciente estava recebendo através do soro de manutenção. Os ajustes da concentração dependem da tolerância e do objetivo nutricional proposto. Sugere-se não ultrapassar aumentos diários de 5% na concentração ou 3mg/kg/min na VIG.² Os riscos de uma oferta calórica excessiva significativamente superior a real demanda do paciente ou acima de sua capacidade de oxidar os substratos energéticos oferecidos devem, portanto, ser considerados. A oferta calórica excessiva pode resultar em: hiperglicemia, hipertrigliceridemia, hiperosmolaridade e suas conseqüências (imunossupressão, hipoxemia, aumento do trabalho respiratório, aumento do consumo de oxigênio e da produção de CO₂, esteatose hepática, diurese osmótica, hemorragia cerebral no RN e oferta hídrica excessiva, entre outras).¹

Necessidades Protéicas

A oferta protéica para crianças saudáveis e em estabilidade metabólica prioriza o crescimento. No hipercatabolismo tem como objetivo minimizar e compensar a perda de nitrogênio. Embora o aumento da oferta protéica não diminua o catabolismo e não suprima as alterações endocrinológicas que o cercam, há necessidade de balanço nitrogenado positivo para que ocorra anabolismo.³ A necessidade protéica varia de acordo com a faixa etária. No neonato prematuro recomenda-se ofertar 2,5 a 3,5 g/kg/dia, no RN a termo 2,0 a 3,0 g/Kg/dia, no lactente de 2,0 a 2,5g/kg/dia, nas crianças maiores 1,5 a 2,0 g/Kg/dia e nos adolescentes 1,0 a 1,5g/Kg/dia.² Em relação ao gasto energético total, a participação da proteína que normalmente se situa entre 12% e 15%, nos estados hipercatabólicos alcança 20% ou mais.² No hipercatabolismo a relação nitrogênio/calorias não protéicas situa-se entre 1/90 e 1/150 e, para promover anabolismo, entre 1/150 e 1/250.³ Cada grama de proteína provê 4Kcal e cada grama de proteína corresponde a 0,16 gramas de nitrogênio. A oferta

protéica deve ser iniciada assim que o quadro hemodinâmico se estabilizar. Recomenda-se iniciar com 1g/Kg/dia e efetuar aumentos de 0,5 a 1,0g/kg/dia até atingir a dose desejada para cada faixa etária. As soluções são apresentadas a 10% (Aminoped®, Pediamino®, Trophamine®). Somente Trophamine® contém taurina que é essencial para o RN, pois é um conjugador dos ácidos biliares e um importante aminoácido para o desenvolvimento do SNC, células da retina e do músculo cardíaco.²

Ainda em relação aos RN prematuros é importante destacar que devido sua incapacidade em metabolizar aminoácidos em excesso, devido à imaturidade hepática, além dos oito aminoácidos considerados essenciais para os adultos, são considerados essenciais a histidina, a cisteína, a tirosina e a taurina.⁷

Administrar quantidades excessivas de aminoácidos pode resultar em acidose, uremia, hiperamonemia, disfunção hepática e icterícia colestática.^{1,3}

Necessidades Lipídicas

Os lipídeos são principal fonte de energia para a grande maioria dos tecidos. Além de sua ação armazenadora de energia possuem várias ações biológicas e estruturais com destaque para os ácidos graxos de cadeia longa (AGCL) como componentes da membrana celular, armazenamento de vitaminas, precursores de prostaglandinas e ação no desenvolvimento cerebral dos RN. As necessidades dos ácidos graxos essenciais, isto é, o ácido linoleico (ômega-6) e o ácido linolênico (ômega-3) podem ser preenchidas suprindo-se 2% a 4% das necessidades calóricas diárias como AGCL.^{2,3} A oferta lipídica deve se situar ao redor de 30% do valor calórico total.³ Nos RN prematuros a emulsão lipídica deve ser iniciada após 24 horas de vida na dose de 0,5g/Kg/dia até o máximo de 3,0g/kg/dia.³

As principais apresentações comerciais das emulsões lipídicas são aquelas à base de óleo de soja (Intralipid®, Lipovenos®) e aquelas que contêm 50% dos lípides como triglicérides de cadeia média (TCM) (Lipofundin TCM/TCL®). Os TCM têm como vantagem biológica o fato de serem mais rapidamente oxidados, não dependem da carnitina para serem transportados para dentro da mitocôndria. As emulsões lipídicas são apresentadas em concentrações a 10% e a 20%. Recomenda-se utilizar aquelas a 20% que representam risco menor de hiperfosfolipidemia, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia e apresentam densidade calórica maior.² Além disso, mais recentemente, estudos como o de Grimm⁶, têm demonstrado que quando estas emulsões bem balanceadas podem reduzir a inflamação e imunossupressão no paciente crítico. A melhor relação entre ômega-6:ômega-3 deve variar entre 2:1 e 4:1.^{3,6}

A velocidade de infusão dos lipídeos deve estar de acordo com a capacidade de clareamento e de metabolização do organismo. Deve-se iniciar com 0,5 a 1,0g/Kg/dia infundidos em 24 horas com aumentos diários de 0,5g/Kg/dia até o máximo de 2,0 a 4,0g/kg/dia. No prematuro a velocidade máxima de infusão é de 0,16g/kg/hora e na criança maior 0,25g/Kg/dia. Velocidades rápidas podem resultar em hipertrigliceridemia (afetar trocas gasosas e a função das células polimorfonucleares) ou aumento de ácidos graxos livres circulantes e conseqüente deslocamento da relação bilirrubina-albumina.²

A administração excessiva de lípidos a pacientes metabolicamente instáveis também pode resultar em hiperlipemias, hipoxemia, coagulopatias, imunossupressão, esteatose e colestase hepática e agravo da hiperbilirrubinemia neonatal.

Necessidades de eletrólitos, vitaminas e oligoelementos

A oferta de eletrólitos, de vitaminas e de oligoelementos destina-se a atender às necessidades basais e repor perdas anormais. Atenção especial deve ser dispensada ao fósforo, principalmente em desnutridos e nos casos de insuficiência renal, pois redução de seus níveis pode causar disfunção dos músculos respiratórios e retardo na retirada da ventilação mecânica. A incompatibilidade físico-química entre os sais de cálcio e fósforo pode causar precipitação da solução de nutrição parenteral (NP). Visando tanto reduzir o risco de precipitação quanto o maior aproveitamento de ambos deve-se manter a relação Ca:P entre 1,3:1 e 1,7:1. O gluconato de cálcio é mais solúvel que o cloreto de cálcio.

Há pouca informação sobre necessidade, biodisponibilidade e eficácia da suplementação de oligoelementos durante o estresse metabólico. As formulações para uso endovenoso são adequadas para a maioria dos pacientes, no entanto, alguns necessitam quantidades maiores de zinco e vitaminas hidrossolúveis. As crianças mais propensas a apresentar deficiência de zinco são as desnutridas, as prematuras, e aquelas com diarréia ou fístula digestiva. Dentre as manifestações da deficiência de zinco está a diminuição do *pool* de células produtoras de anticorpos e também da ação dos linfócitos T *Killer*.⁸ Carência de vitamina B₁ pode ser observada durante a realimentação de pacientes graves e desnutridos principalmente se receberem dieta com alto teor de carboidratos.³

Rotas de Alimentação

A **rota enteral** é a preferencial sempre que o intestino estiver funcionando, acessível e seguro para o uso. Dentre as vantagens da rota enteral, em relação à parenteral estão: praticidade, menor custo, manutenção da integridade da mucosa intestinal e redução das complicações infecciosas.^{7,3} A oferta precoce de nutrientes se correlaciona com melhor trofismo intestinal e

melhor qualidade de cicatrização, menor incidência de infecção e sepse e diminuição do hipermetabolismo.¹ No entanto, deve-se atentar para o risco de utilização muito precoce em pacientes críticos. É importante considerar que embora o atraso no início possa ser prejudicial, início muito precoce em situações de hipoperfusão mesentérica pode causar necrose intestinal avascular por desequilíbrio entre oferta e consumo de oxigênio.^{1,3}

Quando o trato digestivo (TD) está funcionando e o paciente relativamente estável recomenda-se iniciar a nutrição enteral (NE) nas primeiras 24 a 48 horas de admissão. Considera-se que o TD encontra-se em bom funcionamento quando houver ruídos hidroaéreos, ausência de distensão abdominal e vômitos e pequena quantidade de resíduo gástrico. A avaliação da estabilidade hemodinâmica deve ser feita com base em dados clínicos e laboratoriais.^{2,3,7}

Os pacientes que não tolerarem volume suficiente de alimentos por via enteral para preencher suas necessidades podem ser beneficiados pela combinação de NE e nutrição parenteral (NP).^{2,7}

Rota Parenteral: exige um acesso periférico ou central exclusiva para esta finalidade e deve ser criteriosamente monitorada para prevenir complicações infecciosas. O acesso periférico deve ser restrito aos casos nos quais a via parenteral apenas completará a prescrição nutricional e o tempo de utilização não for superior a 7 ou 10 dias.¹ Dietas completas são hiperosmolares e não aceitáveis através do sistema venoso periférico podendo resultar em flebite, trombose ou infecção.^{1,2}

Contra-indicações da NE incluem: íleo paralítico, obstrução intestinal, isquemia intestinal, peritonite grave, estado de choque grave, fístulas de delgado proximal de alto débito.⁷

Limitações da NE incluem: dificuldade para manter e obter acesso adequado, intolerância digestiva que podem causar oferta calórica inadequada, pneumonia e maior permanência em UTI, com maior morbi/mortalidade. Contribuem para estas limitações a ventilação mecânica, sedação, bloqueio neuromuscular, uso de drogas vasoativas (catecolaminas) ocorrência de íleo adinâmico.⁷

Complicações da NE incluem: necrose de asa do nariz, sinusites, esofagite de refluxo, obstrução e deslocamento da sonda, alteração da flora bacteriana, distúrbios metabólicos e toxiinfecciosas (contaminação da dieta).⁷

Escolha da dieta

As dietas devem ser compatíveis com a idade, capacidade digestiva e condição clínica da criança considerando a presença de disfunção e/ou falência de órgãos associados.⁷ A SRIS causa alterações da permeabilidade e reduz a capacidade absorptiva intestinal e,

nesta situação, o uso de fórmulas hidrolisadas deve ser considerado.³ As dietas devem ser nutricionalmente equilibradas com baixa osmolaridade (<300mOsm/l), com baixa viscosidade, fontes de proteínas, carboidratos e lipídios adequadas, além de serem suplementadas de minerais, oligoelementos e vitaminas.⁷

Considerações importantes: quanto menor a idade do paciente, principalmente nos RN e nos lactentes menores de 6 meses, o leite materno como o alimento ideal. Nos lactentes até 1 ano procurar manter dieta láctea (à base de leite de vaca, soja ou elementar). Nas crianças maiores utilizar dietas poliméricas completas. Nos casos de capacidade digestiva alterada, como nas diarreias prolongadas, síndrome de má absorção, utilizar dietas elementares com hidrolisado protéico, polímeros de glicose e maior percentagem de TCM.

Imunonutrição

A utilização de dietas imunomoduladoras a partir de fórmulas enriquecidas com glutamina, arginina, nucleotídeo e ácido graxo ômega-3 ainda é controversa devido ao seu alto custo e resultados conflitantes. Embora tenha se observado efeitos benéficos, houve maior mortalidade em alguns subgrupos de pacientes, o que poderia ser explicado pela exacerbação da resposta inflamatória decorrente do estímulo ao processo imunológico.^{1,3,7,9}

Dentre as fórmulas imunomoduladoras administradas pela via enteral a combinação mais encontrada é a que associa arginina, nucleotídeos e ácido graxo ômega-3.¹ No entanto, a administração parenteral de glutamina tem sido correlacionada com diminuição da mortalidade em pacientes sépticos e previamente desnutridos ou com disfunção do trato digestivo e necessidade de nutrição parenteral total ou parcial.¹ Em relação à arginina estudos têm questionado a segurança de sua administração em pacientes sépticos. Administração excessiva da mesma poderia aumentar a síntese de óxido nítrico, potencializando a piora na perfusão da microcirculação, por vasodilatação excessiva e da disóxia.¹

Os efeitos benéficos dos componentes imunomoduladores podem ser resumidos com as seguintes afirmações:

A glutamina que é sintetizada na musculatura esquelética é liberada durante o estresse e utilizada pelo intestino como fonte energética. Sua depleção está associada a aumento da permeabilidade intestinal. Os ácidos graxos ômega-3 limitam a imunossupressão causada pela superprodução de prostaglandina E₂ em resposta a trauma e infecção. A arginina induz secreção de hormônios anabólicos, melhora a síntese de proteínas hepáticas da fase aguda e é responsável pela produção de óxido nítrico que é essencial para síntese de DNA. Estudos experimentais demonstraram que em animais alimentados com dieta livre de purina ou pirimidina ocorria uma diminuição da resposta mediada por células T,

hipersensibilidade tardia e maior susceptibilidade a infecções sistêmicas por estafilococos e cândida.

A heterogeneidade dos estudos não permite indicação rotineira destas dietas em pacientes críticos.^{1,3,7}

Modo de Administração

Os pacientes gravemente enfermos podem não suportar esquemas habituais de progressão da dieta e requererem volumes iniciais menores, os quais devem ser aumentados gradualmente. Os sinais de intolerância incluem distensão abdominal, resíduo gástrico (>25%) e diarreia. A administração da dieta pode ser contínua ou lenta (p.ex, em 2 horas com intervalo de 1 hora). A infusão em bolo pode causar distensão, reduzir a complacência pulmonar no paciente em ventilação mecânica e há maior risco de aspiração e menor aproveitamento energético.^{3,7}

Controle da Glicemia

Como já mencionado anteriormente a hiperglicemia é comum nas situações de estresse agudo por ativação intensa do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, ambiente no qual ocorre aumento da produção hepática de glicose e menor consumo periférico devido à resistência insulínica. Além disso, há também em alguns casos, oferta calórica excessiva e efeito de algumas drogas tais como os corticóides e imunossupressores.^{1,3}

A hiperglicemia pode acarretar glicosúria com diurese osmótica, prejudicar a função imunológica e a cicatrização. Estudos têm correlacionado a sua ocorrência a piores desfechos em pacientes graves, visto exacerbar a inflamação, contribuir para desequilíbrio hidroeletrolítico, determinar imunossupressão, alterar a osmolaridade plasmática e funcionar como gatilho para a apoptose celular.^{1,3,10}

Van den Berghe e colaboradores demonstraram e 2 estudos recentes (prospectivos e controlados) os benefícios de um controle rígido e intensivo dos níveis glicêmicos (entre 80 e 110mg/dl) em pacientes clínicos e cirúrgicos gravemente enfermos, com redução da taxa de mortalidade e do desenvolvimento de IRA grave com necessidade de terapia de substituição renal.^{1,11,12}

Em resumo, sabe-se que os pacientes gravemente enfermos, freqüentemente, se encontram em risco nutricional. A terapia nutricional deve objetivar ofertar substratos para manutenção da homeostase metabólica durante o estresse metabólico e evitar ofertas excessivas que podem causar danos ao paciente.³ A via enteral, sempre que possível,

deve ser a opção preferencial. A monitorização nutricional e metabólica deve ser freqüente e ter por base a doença de base e os dados clínicos do paciente.³

Referências

1. Loss SH. Terapia nutricional na sepse. PROAMI. Programa de Atualização em Medicina Intensiva. Ciclo 4, Módulo 3 AMIB. Artmed, Porto Alegre, 2007 pagina 29-50
2. Stape A, Marino WT, Deutsch ADA. Nutrição enteral. In: knobel E(ed). terapia Intensiva Pediatria e Neonatologia. São Paulo, Atheneu, 2005. p 499-512.
3. Leite HP, Mataloun MMGB, Ruffier CP. Terapia nutricional no paciente crítico. In: Lopez FA, Campos Júnior D (ed). Tratado de Pediatria. São Paulo, Manole, 2007. p. 2031-40.
4. Chwals WJ. Metabolism and nutritional frontiers in pediatric surgical patients. *Pediatric Surg* 1992; 72:1237-66.
5. Seashore JH. Nutritional support of children in the intensive care unit. *Yale J Biol Med* 1984; 57:11-34
6. Grimm H. A balanced lipid emulsion: a new concept in parenteral nutrition. *Clin Nutr* 2005; 1(suppl 3): 25-30.
7. Stape A, Marino WT, Deutsch ADA. Nutrição parenteral. In: knobel E(ed). terapia Intensiva Pediatria e Neonatologia. São Paulo, Atheneu, 2005. p 513-532.
8. Sazawal S, Malik p. Preventing zinc deficiency in early infancy; impact on on the morbidity. Growth and mortality. In: Delange FM, West Jr KP. Micronutrient deficiencies in the first month of life-Nestle Nutrition Workshop Series Pediatric programs. Vol 52. Vevey, Suíça, Nestec LTD/Karger, 2003.p.143-63.
9. Heyland DK, N ovak F, Drover JW, Jain M, Su X, Suchner U. Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systematic review of the evidence. *JAMA* 2001; 286:944-53.
10. Wan L, Bellomo R, Giantomasso D, Ronco C. The pathogenesis of septic acute renal failure. *Curr Opin Crit Care*. 2003; 9:496-502.
11. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001; 345:1359-67.
12. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med*. 2006; 354:449-61.

CETOACIDOSE DIABÉTICA

○ Introdução

A cetoacidose diabética continua sendo a principal causa de mortalidade entre crianças diabéticas, apesar do advento da insulina. Tal mortalidade está relacionada às alterações fisiológicas determinadas pelo processo patológico, às complicações do tratamento e às doenças desencadeantes ou associadas.

○ Definição

É uma síndrome clínica caracterizada por hiperglicemia (geralmente acima de 250mg/dl), presença de cetonemia (acima de 3mMol/L), cetonúria e acidose metabólica.

Na cetoacidose ocorre um distúrbio no metabolismo das proteínas, lípides, carboidratos, água e eletrólitos devido a uma deficiência na secreção e/ou ação da insulina frente à maior atividade dos hormônios contra-reguladores.

A falta de insulina associada a um excesso de cortisol resulta em lipólise. Assim, é gerada grande quantidade de ácidos graxos livres que no fígado são convertidos em corpos cetônicos (ácido acetoacético, acetona e ácido beta-hidroxibutírico). Estes são usados como fonte de energia em substituição à glicose.

○ Diagnóstico

O diagnóstico se baseia na história clínica característica de poliúria, polidipsia, boca seca, perda de peso, fraqueza muscular, náuseas, vômitos, dor abdominal podendo até mimetizar quadro de abdome agudo e, eventualmente, polifagia. Com a piora da acidose aparece a respiração característica de Kussmaul, hálito cetônico, confusão mental, torpor e coma.

O diagnóstico diferencial deve ser feito com todas as causas de choque e coma na infância. A intoxicação por salicilatos evolui com glicosúria, hiperglicemia e acidose metabólica podendo ser facilmente confundida com a cetacidose diabética. Outros diagnósticos diferenciais incluem: Coma hiperosmolar não-cetótico, erros inatos do metabolismo, sepse, meningoencefalites, etc...

- **Distúrbios Eletrolíticos**

- **Sódio:** A presença de glicose na urina provoca diurese osmótica com perda de sódio. O aumento da osmolaridade plasmática estimula a secreção do hormônio antidiurético com perda maior de sódio que água livre. Além disso devido aos vômitos o sódio deixa de ser ingerido adequadamente.
- **Potássio:** A falta da insulina determina um catabolismo tecidual promovendo a liberação de potássio. Além disso, a acidose causa saída de potássio do intra-celular para o extra-celular, sendo este eliminado na urina. A hidratação, uso da insulina e melhora da acidose vai promover rápida diminuição do potássio plasmático.
- **Fósforo:** O fósforo também é um integrante do meio intra-celular e com a acidose também é transferido para o extra-celular. Assim seus níveis plasmáticos também vão estar diminuídos.
- **Cálcio:** Há aumento da mobilização do cálcio livre no plasma com maior perda urinária.

- **Tratamento**

Os princípios básicos do tratamento da cetoacidose se baseiam na hidratação, insulinoaterapia, correção dos distúrbios eletrolíticos e ácido-básicos, controle dos fatores desencadeantes e conduta preventiva quanto aos riscos do próprio tratamento.

- **Hidratação**

No paciente em choque hipovolêmico deve ser infundido soro fisiológico 10 a 20ml/Kg rápido. Essas alíquotas devem ser repetidas até que ocorra uma melhora hemodinâmica. Com o retorno da diurese ocorre queda da glicemia só pelo aumento da glicosúria, portanto, até esse ponto não existe a necessidade de insulina. Se a criança estiver desidratada, mas sem sinais de choque, deve ser introduzido um soro com:

- Soro fisiológico
- Cloreto de potássio - 20Meq/L
- Fosfato de potássio – 20Meq/L

Na velocidade de 10 a 20 ml/kg/hora. Isso para que a hidratação seja feita de forma mais lenta para evitar a queda rápida de osmolaridade e formação de edema cerebral. Assim que a glicemia cair para valores em torno de 250mg/dl deve ser associado a este soro a glicose. Com a criança hidratada se inicia a fase de manutenção utilizando o esquema sugerido por Holliday-Segar.

- **Insulinoterapia**

Utiliza-se a insulina de ação rápida. Pode ser utilizada por via intravenosa contínua com início de ação em cerca de 4 minutos ou por via intramuscular ou subcutânea. A via intramuscular e subcutânea não deve ser utilizada em condições de acidose grave e hipoperfusão periférica. Tem início de ação em cerca de 30 minutos.

A solução IV contínua é preparada com 50U de insulina em 250ml de solução fisiológica. Deve ser feito um ataque de 0,1U/Kg seguido de infusão de 0,1U/Kg/hora. A glicemia deve diminuir cerca de 10%/hora. Se a queda for mais rápida deve ser diminuída a velocidade de infusão, se por outro lado for mais lenta a velocidade deve ser aumentada. Caso seja optado pela administração subcutânea deve ser administrada a dose de 0,2U/Kg a cada 2 horas. Quando a glicemia atingir 250 a 300mg% a taxa de insulina contínua deve ser diminuída pela metade e acrescentar soro glicosado 5% aos líquidos infundidos. Quando a glicemia atingir o valor de 180mg/dl a infusão contínua deve ser descontinuada e deve ser iniciada administração de insulina SC a cada 4 ou 6 horas conforme a necessidade.

Caso persista acidemia mesmo com glicemia inferior a 250 deve ser aumentada a taxa de infusão de glicose e mantida a insulina.

Na primeira manhã deve ser introduzida insulina NPH, na dose de 0,5U/Kg, mesmo que a cetoacidose não tenha sido completamente compensada.

Assim que possível deve ser iniciada a alimentação, desde que o nível de consciência esteja satisfatório e os vômitos controlados. Essa medida favorece a um melhor controle da glicemia diminuindo o risco de hipoglicemia.

É importante ressaltar que na avaliação da reposta terapêutica à insulina, o aumento da cetonúria na fita reagente não indica falha do tratamento. Isso normalmente ocorre pois, durante o tratamento existe a conversão do ácido beta-hidroxibutírico em acetoacético. Sendo que esse último pode ser identificado pelas fitas reagentes normalmente utilizadas enquanto o primeiro não é detectado.

○ **Complicações**

○ **Hipoglicemia**

A utilização da insulina promove o aumento da utilização periférica de glicose além de bloquear a gliconeogênese. Esses fatores associados à perda urinária de glicose e menor ingestão de alimentos, reduzem os níveis glicêmicos que se não forem monitorados poderão levar a episódios de hipoglicemia. A glicose tem carreadores que facilitam sua passagem para o SNC. Durante a hiperglicemia esses carreadores estão diminuídos, assim quando a glicemia se torna normal rapidamente pode haver sintomas semelhantes aos encontrados na hipoglicemia por oferta comprometida de glicose para o SNC. Esse fenômeno é denominado neuroglicopenia.

○ **Hipopotassemia**

O seu nível plasmático pode cair rapidamente com o início do tratamento da cetoacidose. Os sinais clínicos são hiporreflexia, distensão abdominal, hipotensão arterial e arritmias.

○ **Acidose hiperclorêmica**

Grande oferta de cloro pelas soluções eletrolíticas usadas.

○ **Edema cerebral**

Manifesta-se várias horas após o início do tratamento através de confusão, cefaléia e súbita alteração do nível de consciência. Podem ocorrer vômitos e sinais clínicos de hipertensão intracraniana. Provavelmente essa complicação é determinada por uma queda rápida da osmolaridade no meio extracelular desviando água para o compartimento intracelular. Quando existe a suspeita dessa síndrome clínica deve ser feita infusão rápida de manitol na dose de 0,5 a 1gr/Kg.

○ **Edema pulmonar**

A frequência respiratória elevada com volume corrente constante torna a pressão intersticial mais negativa precipitando a saída de água do capilar para o interstício. Pode ocorrer ainda, aumento da permeabilidade capilar associado a microangiopatia diabética.

INSUFICIÊNCIA ADRENAL NO PACIENTE CRITICAMENTE ENFERMO

Cristiane Freitas Pizarro

Introdução

- Insuficiência adrenal absoluta e relativa são comuns e sub-diagnosticadas em crianças criticamente enfermas. Sua incidência varia de acordo com a população estudada e os critérios utilizados para definir esta condição (5-75%);

Causas

- A causa da insuficiência adrenal em pacientes criticamente enfermos com sepse grave e choque séptico é multifatorial:
 1. **Insuficiência adrenal primária:** decorrente da destruição da glândula adrenal por ação direta ou indireta de agentes infecciosos; devido à hemorragia (distúrbio de coagulação); ou induzida por drogas, como por exemplo, etomidato e cetoconazol;
 2. **Insuficiência adrenal secundária** (desordem a nível hipotálamo-hipófise): que ocorre na maioria das vezes em decorrência da diminuição da liberação de CRF, inibida pelas citocinas e outros mediadores da resposta inflamatória liberados durante a sepse;
 3. **Uso crônico de glicocorticóides:** que pode estar associado à supressão do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal (HHSR);
 4. **Aumento da resistência periférica aos glicocorticóides:** em decorrência da diminuição do número de receptores dos glicocorticóides ou diminuição da sua afinidade pelo receptor.

Manifestações clínicas

- Clinicamente a insuficiência adrenal aguda pode ser indistinguível do choque séptico e hipovolêmico, entrando como diagnóstico diferencial;
- Na maioria das vezes, suspeita-se do diagnóstico de insuficiência adrenal em pacientes com sepse grave e choque séptico quando eles apresentam uma hipotensão refratária à fluidoterapia e às drogas vasoativas;
- Outros sintomas relacionados à insuficiência adrenal são: dor abdominal, febre na presença de culturas negativas e não responsiva à antibióticos, mudanças inexplicáveis do nível de consciência, anormalidades eletrolíticas (hipoglicemia, hiponatremia, hiperkalemia), neutropenia e eosinofilia;

Critérios utilizados para definição

- É assunto de muita controvérsia na literatura qual seria o nível adequado de cortisol basal e de cortisol após o teste de estímulo com ACTH para pacientes criticamente enfermos;
- Sabe-se que em situações de estresse tais como: infecção, trauma, queimadura, dor, hipotensão, hemorragia, hipovolemia, lesão tecidual, dentre várias outras, ocorre uma estimulação do eixo HHSR e assim, um aumento na secreção de cortisol e perda no ritmo circadiano;
- Sabe-se também que em situação de estresse podemos ter uma ausência de reserva da glândula adrenal significando que seus estoques foram depletados;
- Pizarro *et al.* (2005) sugeriram como critério para o diagnóstico de insuficiência adrenal, para a faixa etária pediátrica, o não incremento de cortisol acima de 9µg/dl após o teste de estímulo com ACTH, com o intuito de detectar não só os pacientes com insuficiência adrenal absoluta, mas, principalmente, àqueles com insuficiência adrenal relativa – ausência de reserva da glândula adrenal. Assim sendo, definimos:
 1. Insuficiência adrenal relativa: cortisol basal $\geq 20\mu\text{g/dl}$ com um incremento de cortisol após o teste de estímulo ACTH $\leq 9\mu\text{g/dl}$;
 2. Insuficiência adrenal absoluta: cortisol basal $< 20\mu\text{g/dl}$ e um incremento $\leq 9\mu\text{g/dl}$.

TESTE DE ESTÍMULO COM ACTH

- É realizado para avaliar a resposta e a reserva da glândula adrenal. Contudo, a dose de cortrosina a ser utilizada para a realização do teste de estímulo com ACTH (250µg - dose supra-fisiológica, pouco sensível, porém mais específica ou 1µg – dose mais sensível) é assunto de controvérsia na literatura;
- A realização do teste de estímulo com ACTH tem um importante valor prognóstico, auxiliando na identificação dos pacientes com insuficiência adrenal relativa e servindo como guia terapêutico. Quando possível, deve ser realizado com o intuito de guiar a terapêutica e não de instituí-la, já que:
 1. Existe uma grande dificuldade para se conseguir o resultado da dosagem de cortisol de forma rápida e segura, não devendo ser postergado o início da terapêutica enquanto se aguarda o resultado do teste;
 2. Existe uma melhora hemodinâmica e uma diminuição considerável na necessidade de drogas vasoativas quando a terapêutica é iniciada,

precocemente, nos pacientes com choque refratário às catecolaminas e suspeita de insuficiência adrenal absoluta ou relativa;

TRATAMENTO

- Estudos recentes demonstram uma melhora hemodinâmica quando utilizada terapêutica, em pacientes adultos, com hidrocortisona, em doses não superiores a 200-300mg/dia e por tempo mais prolongado – mínimo de cinco dias ou até a reversão choque;
- Para a faixa etária pediátrica a dose ainda não é bem estabelecida. Como proposta sugerimos a dose de 10mg/Kg em “bolus” (máximo 300mg) seguida de 100mg/m²/dia 6/6hs por um mínimo de cinco dias ou até a reversão do choque.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D, Kupfer Y. Corticosteroids or severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 329:480-489, 2004;

Annane D, Sébille V, Charpentier C. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 288:862-871, 2002;

Beishuizen A, Thijs LG. Relative adrenal failure in intensive care: Na identifiable problem requiring treatment? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 4:513-531; 2001;

Hatherill M, Tibby SM, Hillard T, et al. Adrenal insufficiency in septic shock. *Arch Dis Child* 80: 51-55, 1999;

Marik PE, Zaloga GP. Adrenal Insufficiency in the critically ill:A new look at old problem. *Chest* 122:1784-1796, 2002;

Pizarro CF, Troster EJ, Damiani D, Carcillo JA. Absolute and relative adrenal insufficiency in children with septic shock. *Crit Care Med* 33(4):855-859, 2005.

Singhi SC. Adrenal Insufficiency in critical ill children: Many unanswered questions. *Pediatr Crit Care Med* 3:200-201, 2002;

QUEIMADURAS

Lucília Santana Faria

INTRODUÇÃO/EPIDEMIOLOGIA

Aproximadamente metade dos grandes queimados tem idade menor do que 20 anos e 30% menor do que 10 anos.

Aproximadamente 80% dos casos pediátricos ocorrem em domicílio, sendo a maioria das queimaduras ocasionadas por escaldamento (47,6%) e fogo (29,6%), que é a maior causa nos grandes queimados.

Os membros superiores, o pescoço e cabeça são as regiões mais freqüentemente acometidas em crianças. Os acidentes ocorrem dentro de casa em 74,0% dos pacientes, sendo 59,0% na cozinha.

Quanto aos agentes, a maioria das queimaduras, 60,0% foi produzida por escaldadura. Em 29,0% por chama, em que combustão por álcool, gasolina, óleo diesel e outros derivados do petróleo assumiram grande importância. Outros agentes constituíram 11,0% dos casos e englobaram eletricidade, contato com sólidos aquecidos e produtos químicos.

ETIOLOGIA

Os agentes que produzem as queimaduras podem ser classificados em dois grandes grupos: agentes físicos e químicos.

Agentes Físicos

- Inflamáveis: (álcool, gasolina, querosene e todos os solventes de tintas, pólvora);
- Sólidos: (ferro de passar roupa, chapa de fogão, escapamento de motocicleta, etc).
- Eletricidade: contato com fios elétricos de alta tensão, fios soltos e tomadas desprotegidas.
- Térmicos: congelamento; calor (sopas, chá, água fervente, café, radiado).
- Radianes: raios gama (césio 137-isótopo radioativo).

Agentes Químicos

- Ácidos: ácido sulfúrico, ácido oxálico (semorim).
- Alcalis: soda cáustica.

FISIOPATOLOGIA

Após a lesão térmica há desencadeamento de uma reação inflamatória, com liberação de mediadores, que pode ocasionar uma resposta sistêmica (síndrome da resposta inflamatória sistêmica).

Nas áreas queimadas ocorre lesão endotelial (formando lacunas), levando a um aumento da permeabilidade capilar e causando extravasamento de sódio, proteínas e líquidos para o interstício, causando edema nas superfícies queimadas.

Nas áreas não queimadas ocorrem alterações na bomba Na/K (devido à diminuição da atividade da ATPase), havendo decréscimo do potencial transmembrana, resultando em influxo de sódio e água para a célula (edema celular).

A lesão endotelial, acompanhada de extravasamento de albumina e outras proteínas, apresenta significado clínico por 3 a 6 horas após a lesão, durando aproximadamente 12 horas. Há alteração no mecanismo de termorregulação hipotalâmico devido à liberação de prostaglandinas e interleucinas, além de aumento do catabolismo protéico.

Alterações metabólicas

O gasto metabólico aumenta progressivamente com a queimadura. O consumo de O₂ se torna elevado, normalizando-se gradativamente. O estresse da queimadura é um fator desencadeante de uma série de alterações endócrinas nas glândulas supra-renais, dentre elas a liberação das catecolaminas que atuam diretamente na glicogenólise hepática, liberando glicose e ácidos graxos, e sobre o pâncreas, dificultando a liberação de insulina.

Diversos outros hormônios atuam como mediadores dessa resposta metabólica, como os glicocorticóides, o hormônio do crescimento e o glucagon. O resultado final no grande queimado é sempre um balanço nitrogenado negativo. Parte do nitrogênio eliminado pela urina é decorrente da degradação protéica na área queimada, sendo que a maior quantidade da degradação de aminoácidos é proveniente da massa muscular. Diante da demanda crescente de substratos energéticos, o organismo utiliza os aminoácidos para manter a taxa metabólica.

O fornecimento de calorias abaixo dos gastos resulta no rápido consumo das reservas do organismo, levando à desnutrição, com todas as conseqüências graves para o queimado, como:

- diminuição da massa muscular

- dificuldade de cicatrização das lesões
- deficiência imunológica, levando a infecções graves.

Outros fatores que interferem no equilíbrio metabólico do queimado são anorexia, ílio paralítico, úlcera de Curling.

Alterações cardiovasculares

Ocorre diminuição do débito cardíaco devido ao quadro de hipovolemia que se instala após a lesão térmica. Em decorrência há aumento da resistência vascular sistêmica.

A presença do fator depressor do miocárdio também contribui para a diminuição do débito cardíaco.

Alterações pulmonares

A disfunção pulmonar pode ocorrer secundariamente à lesão inalatória, choque, insuficiência cardíaca, trauma associado e, em fase mais tardia, por sepse.

Alterações renais

A insuficiência renal após lesão térmica é incomum. Quando ocorre pode ser decorrente de:

- Reanimação líquida inadequada;
- Mioglobínúria;
- Hemoglobínúria.

Alterações hepáticas

As disfunções hepáticas são evidenciadas clínica e laboratorialmente na primeira semana após a lesão térmica. Sua origem ainda é discutida, porém está relacionada com alterações hemodinâmicas, hipóxia e sepse. Disfunção hepática com icterícia clínica está associada com mortalidade de 90%.

Alterações hematológicas

Plaquetas: inicialmente ocorre discreta trombocitopenia devido a seqüestro de plaquetas nos tecidos queimados. Após esta fase, trombocitose, que pode ser de duas a quatro vezes o normal. A trombocitopenia persistente após a primeira semana sugere sepse (ou reação medicamentosa).

Fatores de Coagulação: Após a lesão térmica pode ocorrer coagulação intravascular disseminada, devendo-se considerar fatores desencadeantes como sepse, hipóxia e choque prolongado.

Glóbulos brancos: Há leucocitose inicial que dá lugar a leucopenia entre 2.000 a 5.000 células por mm³ após a reanimação líquida, que pode persistir do segundo ao sexto dia após a queimadura. Caso a leucopenia persista por mais tempo deve-se excluir a possibilidade de toxicidade ou alergia aos medicamentos, principalmente às sulfas, e considerar a presença de sepse.

Glóbulos Vermelhos: Há fragmentação das hemácias levando à sua diminuição, que não é evidente inicialmente devido a hemoconcentração. Em grandes queimados ocorre anemia, a qual é refratária até que haja fechamento total dos tecidos acometidos.

Alterações gastrointestinais

Noventa por cento dos grandes queimados tem alterações na mucosa gástrica, com úlceras de estresse (úlceras de Curling), mais freqüente no estômago que no duodeno. Esta complicação pode ser evitada com o uso de antiácidos e bloqueadores H₂.

Alterações neurológicas

A disfunção do sistema nervoso central está presente em 14% dos pacientes pediátricos. Relaciona-se com queimaduras de 50% da superfície corpórea. Geralmente os pacientes apresentam história de hipóxia nas primeiras 48 horas devido à inalação de fumaça e/ou intoxicação por monóxido de carbono. As manifestações clínicas mais freqüentes incluem convulsão, obnubilação, coma e alucinação.

CLASSIFICAÇÃO

Avaliação da área queimada

Uma vez abordadas as vias aéreas e iniciada a infusão de fluidos, é hora de colher história sucinta e determinar o grau de queimadura e a superfície corpórea queimada (SCQ). É essencial que se faça uma estimativa correta da extensão e profundidade da queimadura, para dirigir adequadamente a terapêutica fluídica.

A gravidade da lesão por queimadura é avaliada com base na porcentagem de superfície queimada e na profundidade da queimadura. Também importantes na determinação gravidades da lesão são:

- localização da (s) queimaduras (s);
- idade da criança;
- agente causal;
- presença ou ausência de comprometimento respiratório;
- saúde geral da criança;
- presença de quaisquer lesões ou condições associadas.

Avaliação da queimadura quanto à profundidade

Na tabela abaixo se apresenta uma das classificações quanto à profundidade, com causas e aspecto das lesões.

Tabela 1: Classificação das queimaduras segundo profundidade				
Classificação quanto a profundidade da queimadura	Primeiro grau	Segundo grau superficial	Segundo grau profunda	Terceiro grau (Espessura total)
Tecido afetado	<i>Epitélio</i>	<i>Epitélio, derme mínima</i>	<i>Toda epiderme, parte da derme; glândulas sudoríparas</i>	<i>Todos anteriores, porções de gordura subcutânea, pode afetar tecido conjuntivo, muscular e ósseo</i>
Causa habitual	<i>Sol</i>	<i>Luz, líquidos quentes</i>	<i>Sólidos mais quentes, chama, lesão irradiante intensa</i>	<i>Chama continua, elétrico, químico, vapor</i>
Característica	<i>Seca sem vesículas; vermelho-rósea, embranquece com a pressão</i>	<i>Úmida, rósea ou vermelha, pontilhada, algum descoramento</i>	<i>Seca pálida. Não descora</i>	<i>Pele parece couro</i>
Dor	<i>Dolorosa</i>	<i>Dolorosa</i>	<i>Sensível a palpação</i>	<i>Pouco dor</i>
Cicatrização	<i>Cerca de cinco dias</i>	<i>Cerca de 21 dias, fibrose mínima</i>	<i>Prolongada, fibrose hipertrófica tardia acentuada, formação de contraturas</i>	<i>Não se regenera, precisa de desbridamento e enxerto</i>

Classificação das queimaduras quanto à extensão

- Pequeno queimado: menor ou igual a 10% da superfície corpórea;
- Médio queimado; área queimada entre 10 e 20% da superfície corporal total
- Grande queimado: área queimada maior que 20% da superfície corpórea total
- Obs.: em crianças podemos considerar 15% da superfície corpórea total como limite para definirmos o grande queimado

A superfície corpórea queimada (SCQ) é estimada através da “regra dos nove” em criança acima de 10 anos. Essa estimativa assume 9% da SCQ para a cabeça e pescoço, 9% para cada extremidade superior, 18% para cada extremidade inferior, 18% para a porção anterior do tronco, 18% para a porção posterior e 1% para períneo e genitais. Também se pode facilmente estimar a SCQ através do método de Lund-Browder modificado. Essa tabela deve idealmente estar disponível na sala de emergência.

Tabela 2: Método de Lund-Browder de proporções corpóreas corrigidas para idade (%)			
ÁREA	IDADE		
	1 – 4 anos	5 – 9 anos	10 – 14 anos
Cabeça e pescoço	19	15	13
Tronco anterior	16	17	17
Tronco posterior	16	17	17
Braço direito	9	9	9
Braço esquerdo	9	9	9
Perna direita	15	16	17
Perna esquerda	15	16	17

TRATAMENTO

Abordagem Inicial

- **Interrupção do processo de queimadura**

O processo de queimadura continua a ocorrer através de calor absorvido por roupas e tecido lesado. Assim, partes queimadas devem ser imediatamente imersas em água, em temperatura ambiente e roupas removidas. Tal procedimento impede que a queimadura se aprofunde e reduz a dor. Anéis, pulseiras e qualquer objeto constritivo também devem ser removidos, pois além de reter calor, podem causar garroteamento e isquemia com o surgimento de edema.

- **Aspectos peculiares do A,B,C em queimados**

- Permeabilidade das vias aéreas e ventilação

Os grandes queimados podem apresentar queimadura de vias aéreas e evoluir rapidamente com obstrução total, tornando impossível a intubação traqueal. A presença de estridor ou desconforto respiratório, em crianças com queimadura de face, ou que foram vítimas de incêndio em ambientes fechados, indica intubação imediata. Outros sinais que levam a suspeita de acometimento de vias aéreas e observação rigorosa incluem conjuntivite, queimadura de supercílios, pestanas e vibrissas nasais, língua edemaciada, fuligem na orofaringe e escarro escuro. A inalação de fumaça pode levar a intoxicação por monóxido de carbono, que pode causar óbito precocemente em casos de incêndio, e ainda pode ocorrer lesão de parênquima pulmonar por componentes da fumaça (gases e partículas suspensas), levando a insuficiência respiratória em horas ou dentro dos primeiros dias. A inalação aumenta a mortalidade nos queimados.

- Avaliação da circulação e início da reposição volêmica

Logo após a queimadura as crianças não apresentam instabilidade hemodinâmica. No entanto, aquelas com 15 % ou mais de superfície corporal queimada (SCQ) podem desenvolvê-la rapidamente, necessitando suporte hídrico por via parenteral. A obtenção de um ou se possível dois acessos venosos periféricos, de grosso calibre, preferencialmente numa área não queimada é o ideal para que se inicie a reposição volêmica. Inicialmente, até que se calcule as necessidades de reposição baseadas na superfície queimada, deve-se administrar solução de cristalóide, soro fisiológico ou Ringer, na dose de 20 ml/kg em até 20 minutos. A melhor forma para avaliar uma adequada reposição fluídica é a medida do débito urinário (manter entre um e dois ml/kg/h), principalmente nas crianças com mais de 20% de SCQ, nas quais outros parâmetros clínicos de hidratação tornam-se de difícil avaliação.

No tratamento de choque hipovolêmico soluções hipertônicas têm se mostrado eficazes. Atuam basicamente promovendo deslocamento de água do meio intracelular para o extracelular. Produzem rápido aumento do volume intravascular, com menor volume infundido, promovendo aumento de débito cardíaco e queda de resistência vascular sistêmica e pulmonar. Em queimados observa-se ainda menor formação de edema, o que facilita trocas gasosas pulmonares, captação de oxigênio tecidual e função intestinal. Minimiza ainda efeitos isquêmicos que a compressão por edema pode causar. É particularmente útil para pacientes com lesões graves de face, queimaduras circulares de extremidades, grande superfície atingida e em choque descompensado. São utilizadas

soluções salinas concentradas entre 1,5 e 7,5%. As últimas são de maior risco para efeitos colaterais e devem ser administradas em dose única de 4 ml/kg. Os riscos descritos incluem hipernatremia, coma hiperosmolar não cetótico, desidratação intracelular e hemorragia cerebral. Trabalhos recentes não têm demonstrado complicações significativas, mas soluções hipertônicas não devem ser utilizadas em crianças abaixo de três anos e é imprescindível monitorização rigorosa dos valores de sódio.

A hipovolemia do queimado decorre principalmente da liberação de mediadores inflamatórios alterando a permeabilidade capilar com extravasamento de líquido rico em proteínas do intravascular para o extravascular. A desnaturação de colágeno e outras proteínas do interstício pelo calor, também contribui para aumento de pressão oncótica neste local, além do aumento de pressão hidrostática intracapilar, através de vasodilatação arteriolar e vasoconstrição de vênulas. Assim, ocorre intenso fluxo de líquido em direção ao interstício, com formação de edema de grande proporção. Estas alterações ocorrem também nas áreas não queimadas.

O uso de colóides permanece controverso; a maioria dos autores não os utilizam nas primeiras 24 horas, quando a alteração de permeabilidade capilar é máxima, podendo acentuar o extravasamento de proteínas e o fluxo de líquidos em direção ao interstício.

A reposição volêmica pode ser subestimada em crianças com queimaduras muito extensas, queimaduras elétricas, grandes inalações, retardo no início da reposição volêmica ou com doenças de base que altere sua distribuição ou tolerância hídrica.

Cálculo da reposição volêmica baseado na SCQ

Quadro 1: Fórmula para reposição volêmica (Parkland)
Primeiras 24 horas: Crianças acima de 30 kg: $4\text{ml} \times P(\text{kg}) \times \text{SCQ}$ Manter diurese em 30 a 60 ml/h. Crianças abaixo de 30 kg: $4\text{ml} \times P(\text{kg}) \times \text{SCQ} + \text{cota hídrica de manutenção}$. Manter diurese em 1 a 2 ml/kg/h. Infundir todo o volume como soro fisiológico ou solução de Ringer (monitorizar glicemia), 50% do volume total nas primeiras oito horas e 50% nas 16 horas restantes. Para efetuar o cálculo, considerar 50% como valor máximo de SCQ.
Entre 24 e 48 hs: Crianças acima de 30 kg: reduzir o volume da fórmula para 2/3 e acrescentar glicose para manter concentração entre 3 e 5 % (guiada pela glicemia). Manter diurese em 30 a 60 ml/h. Crianças abaixo de 30 kg: reduzir o volume da fórmula para 2/3 e acrescentar o soro de manutenção habitual, com glicose, potássio e cálcio, guiados por níveis séricos e função renal.

Após 24 a 48 horas do período de reanimação, o débito urinário pode se tornar um guia não confiável para avaliação da hidratação. Diurese osmótica, por hiperglicemia ou perdas nitrogenadas, e alterações de hormônio antidiurético, podem manter diurese em pacientes hipovolêmicos. Assim, diurese deve ser avaliada em conjunto com outros dados, como balanço hídrico, edema, peso corpóreo e, sempre que possível, concentrações séricas e urinárias de sódio, glicose e nitrogênio.

Abordagem cirúrgica inicial

Desbridamento precoce é fundamental. O material das bolhas é meio de cultura para crescimento bacteriano, e fonte de mediadores inflamatórios.

Pacientes que apresentem queimaduras circulares nos membros, prejudicando a irrigação distal ou na parede torácica, comprometendo a expansibilidade, devem ser submetidos a escarotomia descompressiva. Queimaduras elétricas, por vezes, requerem incisão até a fáscia muscular, devido à profundidade.

Independente de efeitos compressivos, nos últimos anos tem se demonstrado que escarectomia dentro das primeiras 72 horas melhora a sobrevida de adultos e crianças vítimas de queimaduras. Este novo conceito surgiu após a identificação de que a queimadura cria uma lipoproteína polimerizada (LPC) aderida à escara, responsável por grave depressão imunológica. A excisão precoce impede que esta atinja a circulação.

Tratamento local

Limpeza e proteção das lesões com ataduras estéreis minimiza hipotermia, contaminação e abranda a dor. Quimioterápicos tópicos são empregados para reduzir a colonização por microorganismos. Tecidos necróticos e desvitalizados devem ser removidos diariamente durante o banho ou cirurgicamente, sempre que necessário.

Suporte metabólico

Considera-se que suporte nutricional trouxe vantagens mais importantes e consistentes na prática diária de centros de queimados que antibióticos de última geração. O início precoce de nutrição enteral leva à atenuação da resposta hipermetabólica, melhor cicatrização, melhor função imunológica e maior sobrevida. Nutrição parenteral fica reservada para situações especiais.

Aporte calórico: manutenção para a idade + $(1200 \text{ kcal} \times \text{m}^2 \text{ SCQ})$

Correção de níveis séricos de albumina com administração exógena não mostrou benefício no que se refere a tempo de internação, cicatrização de feridas, tolerância alimentar ou sobrevida. Além do alto custo que acrescenta ao tratamento, inibe a produção hepática. Apesar do exposto e de se reconhecer que, em pacientes graves, parte da pressão oncótica é mantida por proteínas de fase aguda, os trabalhos recomendam que valor mínimo entre 1,5 e 2 g/dl seja mantido.

Infecção

Mesmo com todos os avanços nos cuidados, 75% dos óbitos decorrem de infecção e sepse. Logo após trauma térmico, flora mista começa a proliferar na superfície da ferida. Assim, à flora comunitária, onde predominam bactérias gram positivas, somam-se germes gram negativos e fungos.

O exsudato, presente principalmente nas escaldaduras, constitui excelente meio de cultura para desenvolvimento e proliferação de bactérias. Aliado a isto, coagulação intravascular localizada na área queimada impede o acesso de mediadores inflamatórios e de antibióticos administrados via parenteral. Tudo isto facilita a instalação de infecções e dificulta seu combate. A infecção pode provocar aprofundamento das lesões, transformando queimaduras superficiais de segundo grau em profundas, ou mesmo de terceiro grau. Pode ocorrer ainda expansão lateral da ferida, causando aumento da SCQ.

O acompanhamento diário é fundamental para se identificar sinais de possível infecção. Alterações de coloração, como a mudança de rósea para azul esverdeada, entremeada por áreas escurecidas de necrose, são altamente suspeitas. Aumento significativo de secreções ou queimaduras secas, mas com odor fétido, também são sugestivos.

Dentre os sinais clínicos e laboratoriais de infecção ou sepse, algumas particularidades em relação aos queimados devem ser lembradas: febre é uma constante durante a evolução; no entanto, mudanças na curva térmica, principalmente febre contínua e acima de 38°C, ou hipotermia, devem levantar suspeita. Surgimento de terceira bulha como sinal de falência cardíaca, é descrito como forte indicador de sepse. Leucocitose é esperada durante a internação, inclusive com aumento de bastonetes; no entanto, valores acima de 30.000 ou surgimento de mielócitos ou metamielócitos devem ser considerados. Leucopenia pode surgir quando iniciada sulfadiazina de prata, podendo atingir 1 .000 leucócitos. Em geral regride em 48 a 72h e não requer suspensão do medicamento. Fora deste período, contagem leucocitária abaixo de 4.000 deve ser interpretada como indicativa de sepse. Plaquetose é regra entre pacientes com boa evolução. Plaquetopenia é preocupante. Outros sinais que devem levantar suspeita são deterioração do estado mental e azotemia, hipocapnia e acidose metabólica não explicadas.

Todo paciente queimado deve ser considerado colonizado. A confirmação de infecção necessita cultura quantitativa, associada à biópsia de pele. Crescimento superior a 100.000 colônias ou invasão de tecidos não queimados, visível à microscopia, confirmam o diagnóstico e indicam tratamento imediato. No entanto, o início do tratamento pode se basear nos dados clínicos e laboratoriais descritos, pela possibilidade de outros focos, gravidade do paciente, ou dificuldades na realização de biópsia.

O tratamento envolve estímulo ao sistema imunológico, através de suporte nutricional, desbridamento cirúrgico o mais amplo possível e antimicrobianos tópico e venosos.

Tratamento tópico: sulfadiazina de prata a 1% é a droga mais usada em todo o mundo. Estudos in vivo e in vitro demonstram que tem atividade bactericida ou fungicida contra *Streptococcus* sp, *Staphylococcus epidermidis*, *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* e *Candida albicans*, os agentes mais comuns em queimados. Além disto, tem absorção mínima, muito abaixo de qualquer nível que possa provocar toxicidade.

O uso profilático de antimicrobianos sistêmicos não mostrou benefício e não é recomendado.

Analgesia

Queimaduras estão entre as mais dolorosas lesões que o ser humano pode experimentar. Além da desagradável e traumatizante experiência que o banho de uma criança queimada pode se transformar, a dor tem ação imunossupressora, acentua o gasto metabólico e a resposta neuroendócrina ao estresse, com hiperglicemia, hipertensão arterial, aumento do consumo de oxigênio miocárdico, retardamento do esvaziamento gástrico, do trânsito intestinal e retenção urinária.

Na UTI vários esquemas de sedação e analgesia têm sido propostos para crianças queimadas. Dentre estes, a associação de midazolan e quetamina tem se mostrado útil e segura. Permite amnésia e sedação adequada, sem perda do tônus postural por completo e com preservação dos reflexos de proteção das vias aéreas, o que é de grande valia em crianças não intubadas. Apesar de extremamente raros, laringoespasma e depressão respiratória podem ocorrer. Assim, material para assistência ventilatória deve estar sempre disponível. Em qualquer situação em que for necessária intubação de um grande queimado, succinilcolina não deve ser utilizada. Principalmente a partir do terceiro dia da lesão, e por período indeterminado, pode causar descarga maciça de íons potássio, com hiperpotassemia grave e PCR.

Meperidina deve ser evitada para uso freqüente e a longo prazo. O acúmulo de seu metabólito, a normeperidina, pode causar tremores, abalos musculares e crises convulsivas,

PARTICULARIDADES

Explosões

As vítimas de explosões sofrem lesões por três mecanismos diferentes. Inicialmente onda de pressão e calor os atinge, em seguida fragmentos do explosivo ou outros materiais os alcançam e, por último, são arremessadas à distância

Queimaduras elétricas

São lesões teciduais produzidas pela passagem de corrente elétrica. Quando o corpo se torna condutor de corrente para o solo, as lesões produzidas resultam da conversão de energia elétrica em energia térmica. Alguns autores, no entanto, consideram queimadura por descarga elétrica semelhante à síndrome de esmagamento na sua fisiopatologia, face à grande destruição tissular associada a rabdomiólise.

Fatores que determinam a natureza e gravidade do trauma elétrico incluem a magnitude da energia, a resistência à corrente, o tipo de corrente, a duração do contato com a fonte, e o percurso da corrente pelo corpo. Correntes de alta tensão (acima de 1000 V) causam as lesões mais graves. Apesar disto, eletrocussões fatais são vistas com baixas voltagens domésticas, sobretudo em crianças e em contato com água. A resistência à passagem de corrente imposta pela pele pode ser reduzida substancialmente pela umidade, transformando o que seria uma lesão de baixa voltagem em um acidente fatal. Corrente que segue o percurso “mão-mão” causa lesões mais graves, por atravessar a medula espinhal de C4 a C8.

Ao se avaliar vítima de choque elétrico, a primeira medida é o desligamento da fonte. Isto reduz o tempo de exposição da vítima e garante a segurança da equipe de socorro. Em seguida, particular atenção deve ser dispensada à avaliação cardiorrespiratória, uma vez que PCR pode ocorrer imediatamente após o choque. Corrente alternada pode causar fibrilação ventricular e corrente contínua, assistolia. Socorristas devem estar preparados e equipados para identificar estes “ritmos de parada”. Disto depende o sucesso da reanimação, já que diferentes condutas estão indicadas. Outros graves distúrbios de ritmo podem ocorrer.

Parada respiratória pode ser o evento primário, secundária à descarga elétrica através do encéfalo e inibição do centro respiratório; contração tetânica do diafragma e musculatura da parede torácica durante a exposição; ou paralisia prolongada dos músculos respiratórios, que pode persistir por minutos após a passagem da corrente.

Em acidentes de alta voltagem, a maioria das lesões cutâneas vistas não retrata a extensão do dano tecidual. A corrente segue preferencialmente por músculos, vasos e nervos, que têm menor resistência que pele e ossos. A rabdomiólise é extensa e a mioglobina pode levar a lesão renal basicamente por três mecanismos: vasoconstrição, toxicidade direta e deposição nos túbulos renais. O dano renal ocorre principalmente em presença de desidratação e acidose. Assim, estão indicadas hiperhidratação e alcalinização da urina. Em alguns casos, está indicada diurese forçada por manitol.

INTOXICAÇÕES EXÓGENAS AGUDAS

Flávio Roberto Nogueira de Sá

Tânia Maria Russo Zamataro

1. Introdução:

- Mais de 4 milhões de casos de intoxicação aguda são reportados anualmente em centros especializados nos Estados Unidos.
- Geralmente, em crianças menores de 5 anos, as intoxicações são devidas ao “espírito explorador” das mesmas ou a erros de administração. Em maiores de 9 anos, considerar tentativa de suicídio.
- A maioria das intoxicações ocorre em casa.
- As intoxicações, na grande maioria dos casos, provocam uma instabilidade transitória de sistemas fisiológicos. Se nesse período mantivermos o paciente com suas funções preservadas, a recuperação será total e sem seqüela.
- Em muitos casos os efeitos deletérios são devidos aos metabólitos e, por isso, ocorrem mais tardiamente.

2. Conceito, Definição, Etiologia e Epidemiologia:

- Intoxicações exógenas agudas podem ser definidas como as conseqüências clínicas e/ou bioquímica da exposição aguda a substâncias químicas encontradas no ambiente (ar, água, alimentos, plantas, animais peçonhentos ou venenosos, etc). ou isoladas (pesticidas, medicamentos, produtos de uso industrial, produtos de uso domiciliar, etc.) - *Schvartsman, 99*).
- As substâncias mais envolvidas são as medicamentosas e as plantas domésticas

3. Classificação:

- As toxíndromes são (Tabela I):
 - a. Síndrome Anticolinérgica:
 - b. Síndrome Anticolinesterásica:
 - c. Síndrome Narcótica:

- d. Síndrome Depressiva
- e. Síndrome Simpatomimética
- f. Síndrome Extra-piramidal:
- g. Síndrome Metemoglobinêmica:

4. Diagnóstico

- Clínico:

História: Identificar a toxíndrome e a substância envolvida, através de informações sobre medicamentos ou plantas no local, quantidade ingerida, tempo do ocorrido, sintomas apresentados.

Exame físico:

Geral: hálito (querosene, derivado de petróleo, álcool, hipoclorito e cianetos); pele avermelhada, mucosa seca e taquicardia (atropínicos); procurar restos de tóxicos na pele, no couro cabeludo e em mucosas (corrosão); petéquias, hematomas (cumarínicos); avaliar a temperatura.

SNC: agitação, sonolência, coma, períodos de agitação, intercalados com sonolência, convulsões, espasmos musculares e contraturas (estricnina), opistótono e rigidez de nuca (metoclopramida, butirofenonas). A avaliação pupilar é essencial.

Respiratório: obstrução de vias aéreas e a presença de secreção pulmonar que indicam intoxicação por drogas colinérgicas (inseticidas organofosforados e carbamatos), presença de broncoespasmo, avaliar sinais de aspiração, necessidade de oxigênio.

Cardiovascular: verificar pulsos periféricos e centrais, enchimento capilar, presença de arritmias, avaliar a pressão (hipertensão é freqüente nas intoxicações atropínicas e por beladona).

- Laboratorial: algumas substâncias podem ser dosadas no sangue, urina ou no conteúdo gástrico aspirado, além da realização de screening toxicológico com esses materiais.

Gerais: hemograma, gasometria, coagulograma, eletrólitos, dosagem de uréia e creatinina séricas, eletrocardiograma. Os exames radiológicos são realizados se houver indicações precisas.

5. Tratamento (figura I):

- Medidas gerais:

- a. Estabilização das funções vitais

Inclui o ABCD da reanimação (ver capítulo de reanimação cardiopulmonar), tratamento de convulsões, hipo ou hipertermia, distúrbios eletrolíticos e ácido-básicos, dor.

Pesquisar hipoglicemia se paciente com alteração do nível de consciência e tratar.

Nas intoxicações por cocaína deve-se administrar benzodiazepínicos e ácido acetil salicílico. Nas intoxicações por cocaína com síndrome coronariana aguda, o uso de nitratos (nitroglicerina) está indicado (além do ácido acetil salicílico). Beta-bloqueadores são contra-indicados. Nas intoxicações por cocaína com arritmia ventricular é recomendado o uso de bicarbonato de sódio 1-2 mEq/kg.

Nas intoxicações por bloqueadores de canal de cálcio com hipotensão, a administração de fluidos (soro fisiológico) deve ser mais cuidadosa (5-10ml/kg), pelo risco de edema pulmonar. Nas intoxicações graves doses elevadas de catecolaminas (adrenalina e noradrenalina) podem ser necessárias para tratar a bradicardia e hipotensão. Sais de cálcio podem ser usados nos casos refratários ao tratamento com catecolaminas (cloreto de cálcio 10% 0,2ml/kg ou gluconato de cálcio 10% 0,6ml/kg EV em 5 a 10 minutos).

Nas intoxicações por beta-bloqueadores, doses elevadas de catecolaminas podem ser necessárias para o tratamento do choque (geralmente adrenalina).

Nas intoxicações por antidepressivos tricíclicos com arritmias ventriculares é recomendado a administração de bicarbonato de sódio 1-2 mEq/kg (objetivo é manter ph sanguíneo $\geq 7,45$); se hipotensão estiver presente deve-se administrar fluidos mais cautelosamente (soro fisiológico 10ml/kg), pelo potencial de miocardiodepressão causada pelos antidepressivos tricíclicos.

- Tratamento Específico:

- a. **Diminuição da absorção do agente tóxico**

Considerar via de contato com o agente: se contato ocular lavar com soro fisiológico ou água potável abundante; solicitar avaliação oftalmológica se irritação ocular persistir ou se contato com cáusticos. Se contato cutâneo remover roupas, lavar com água corrente; se contato inalatório retirar o paciente do local contaminado e considerar uso de oxigênio.

Se o contato for através da ingestão devemos considerar as seguintes condutas:

- 1. Esvaziamento gástrico:** por lavagem gástrica

Lavagem gástrica: indicada em ingestões de maior risco, com intervalo menor de uma hora entre a ingestão e a lavagem. Usar sonda naso gástrica de grosso calibre, em alíquotas de 10ml/kg de soro fisiológico/vez (máximo 250ml), até recuperação de líquido claro.

Contra indicada em: ingestão de hidrocarbonetos (gasolina,etc), substâncias corrosivas (soda cáustica,etc), objetos pontiagudos, alteração do sensório sem a devida proteção de vias aéreas.

2. Uso de carvão ativado: Deve ser usado preferencialmente até uma hora após ingestão. Promove adsorção da substância. Utiliza-se dose de 1g/kg oral (misturar com água ou água+glicose ou suco) ou por sonda gástrica (máximo 50g). Algumas substâncias são mal adsorvidas pelo carvão ativado: ácidos, álcalis, hidrocarbonetos, metais pesados e cianeto. Está contra-indicado em obstrução intestinal, cirurgia abdominal recente, intoxicação por agentes corrosivos, alteração do sensório sem a devida proteção de vias aéreas. Pode causar: obstipação intestinal, vômitos, pneumonite química, obstrução intestinal.

3. Uso de catárticos (laxantes): não recomendado rotineiramente. Administrar somente quando for necessário doses múltiplas de carvão ativado, para contrabalançar os efeitos obstipantes.

4. Irrigação intestinal: pode ser considerada em ingestões de doses potencialmente tóxicas de drogas com revestimento entérico e mal adsorvidas pelo carvão ativado.

b. Aumento da eliminação do tóxico já absorvido:

1. Diurese forçada através de hiperidratação (volume 20 a 30% maior que o habitual) e uso de diurético (furosemida 0,5-1 mg/kg/dose oral ou endovenoso): é indicada nas intoxicações cujo agente apresente eliminação predominantemente renal.

2. Através da alcalinização do pH urinário, com bicarbonato de sódio (1-2mEq/kg em 2 horas, seguido de soro de “manutenção” com 20 a 40 mEq/L de bicarbonato de sódio, ajustando-se o bicarbonato infundido pela medida do pH urinário). O objetivo é alcançar pH urinário de 7,5-8,0. Indicado em intoxicação por barbitúricos, salicilatos, metotrexate e antidepressivos tricíclicos.

3. Diálise peritoneal: usa o peritônio como membrana para troca de substâncias tóxicas, sendo menos efetivo do que a hemodiálise e a hemoperfusão. A substância, para ser dialisada, deve possuir as seguintes características:

- baixo peso molecular;
- localizar-se no setor extracelular do organismo;
- não estar ligada a proteínas do sangue ou teciduais, ou ser fracamente ligada a elas;
- ter catabolismo lento.

Devido à sua baixa eficiência, a utilização é cada vez menor, dando-se preferência a outros métodos. É utilizada nas intoxicações por fenobarbital, salicilatos, teofilina, etanol, etilenoglicol, brometos e fenitoína.

4. Hemodiálise: processo de depuração do tóxico fora do organismo. O sangue, através de um circuito externo ao paciente, passa por um sistema de membranas, através das quais é retirado o produto tóxico. A sua eficiência é maior para as substâncias hidrossolúveis, de baixo peso molecular e que são fracamente ligadas às proteínas. Tecnicamente é mais complicada do que a diálise peritoneal, porém mais eficiente. Necessita de pessoal médico e enfermagem treinada na manipulação dos aparelhos dialisadores. Indicada em intoxicação clínica grave, com risco de morte, por drogas como etilenoglicol, metanol, barbitúricos e salicilatos.

5. Hemoperfusão: processo de remoção do tóxico no qual o sangue é desviado para fora do organismo, passando por um filtro (carvão ativado ou outro material sintético) que retém o tóxico, sendo, a seguir, reinfundido no organismo. Não tem as limitações da hemodiálise (útil para tóxicos com baixa solubilidade em água, elevado peso molecular e ligação a proteínas). O filtro é caro, além de apresentar complicações importantes, como trombocitopenia, embolia gasosa e sangramento, entre outros. Indicada em intoxicações graves por barbitúricos, fenitoína, metotrexate, teofilina.

6. Acidificação da urina: muito pouco usada, sendo indicada nas intoxicações por bases fracas como: anfetaminas, quinidina, fenciclidina. É feita com cloreto de amônia, na dose de 70 mg/kg/dia, via oral, a cada seis horas. A principal contra-indicação é a acidose metabólica. Também pode ser usado ácido ascórbico.

c. Uso de antídotos

É uma substância química com ação biológica, diminuindo ou neutralizando a ação de um agente tóxico, através de diferentes mecanismos. O uso de antídotos está restrito a algumas intoxicações (Tabela II).

6. Condutas

- **Critérios de admissão hospitalar:**

- a. A decisão de internar deverá levar em conta fatores como sinais e sintomas presentes, tóxico em causa, dose, tempo após a ingestão e as circunstâncias envolvidas (deliberado, negligência, abuso, história familiar, grau de confiança da família).
- b. Crianças sintomáticas

- **Critérios de internação em UTI:**

- a. Intubação endotraqueal ou potencial para necessitar de intubação endotraqueal de emergência e ventilação mecânica
- b. Choque.
- c. Arritmias com risco de morte.
- d. Insuficiência cardíaca instável, com ou sem necessidade de ventilação mecânica.
- e. Necessidade de monitorização da pressão arterial, da pressão venosa central ou contínua da frequência cardíaca ou oximetria de pulso.

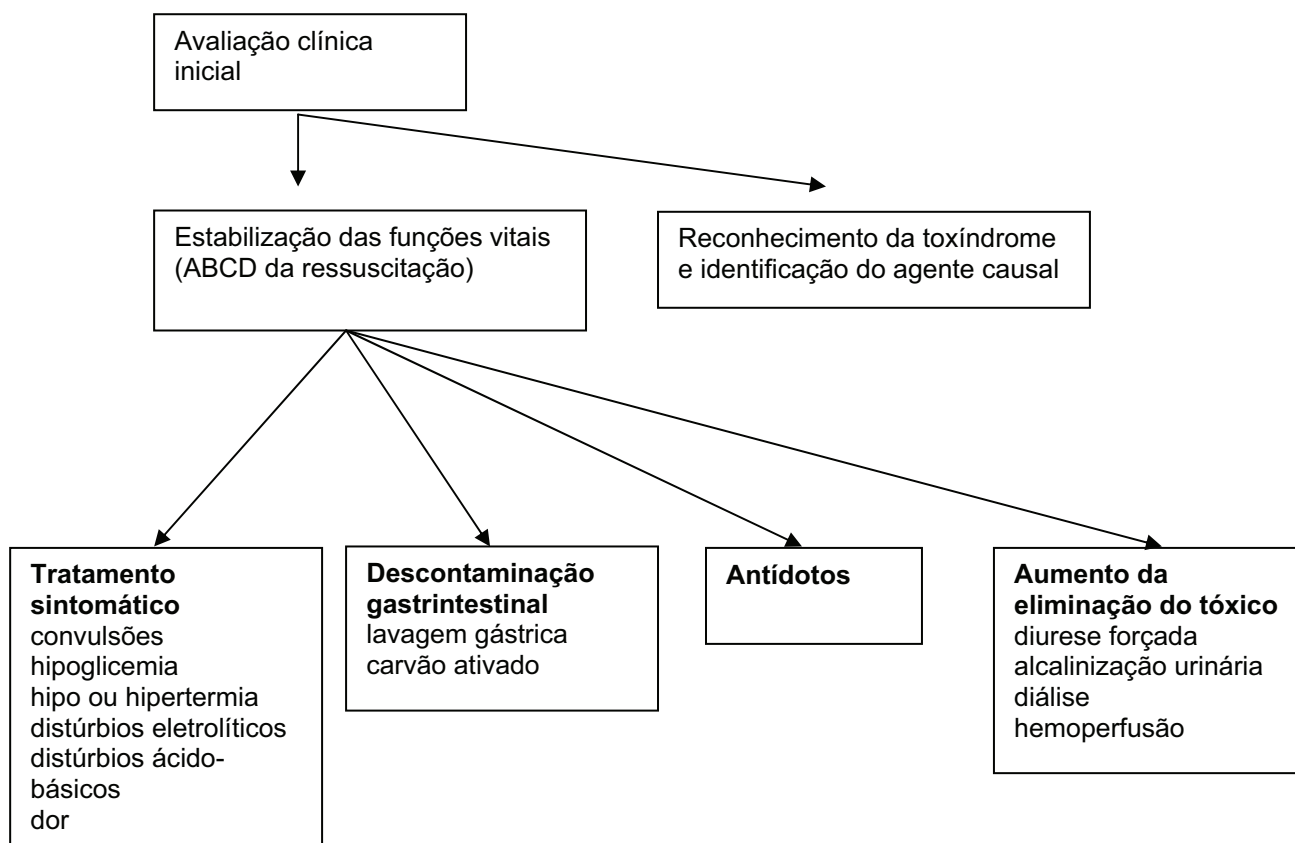
- f. Convulsões refratárias à terapia, ou necessitando infusão contínua de agentes anticonvulsivantes.
- g. Alteração do nível de consciência aguda e grave, com risco de deterioração.
- h. Coma (risco para comprometimento ventilatório ou de reflexos protetores de via aérea).
- i. Anormalidades eletrolíticas graves
- j. Insuficiência renal
- k. Necessidade de hemodiálise, diálise peritoneal ou hemoperfusão
- l. Potencial para descompensação aguda

Tabela I - As toxíndromes e os principais agentes		
Síndromes (Sd)	Sinais e sintomas	Principais agentes
1) Sd Anticolinérgica (parassimpaticolítica)	Rubor de face, mucosas secas, hipertermia, taquicardia, hipertensão moderada, midríase, retenção urinária, agitação psicomotora, alucinações e delírios	Atropina, anti-histamínicos, antiparkinsonianos, antidepressivos tricíclicos, antiespasmódicos, midríaticos, cogumelos, erva do diabo, plantas da família <i>Solanaceae</i> ,
2) Sd Anticolinesterásica ou colinérgica (parassimpaticomimética)	Sudorese, lacrimejamento, salivação, aumento das secreções brônquicas, miose, bradicardia, fasciculações musculares, diarreia	Inseticidas organofosforados, inseticidas carbamatos, fisostigmina, algumas espécies de cogumelos
3) Sd Narcótica	Depressão respiratória, depressão neurológica, miose, bradicardia, hipotermia, hipotensão, hiporreflexia	Opiáceos, elixir paregórico, difenoxilato, loperamida
4) Sd Depressiva	Depressão neurológica, depressão respiratória, cianose, hiporreflexia, hipotensão	Barbitúricos, benzodiazepínicos, etanol
5) Sd Simpatomimética ou adrenérgica	Midríase, hiperreflexia, distúrbios psíquicos (ansiedade, agitação), convulsões, hipertensão, taquicardia, piloereção, hipertermia, sudorese	Cocaína, anfetamínicos, descongestionantes nasais (efedrina, pseudoefedrina), cafeína, teofilina
6) Sd extrapiramidal	Distúrbios do equilíbrio, da movimentação, hipertonia, distonia facial, mioclonias, trismo, opistótonos, parkinsonismo	Fenotiazídicos, butirofenonas, fenciclidina, lítio
7) Sd Metemoglobinêmica	Cianose de pele e mucosas, palidez, confusão mental, depressão neurológica	Acetanilida, azul de metileno, dapsona, doxrubicina, fenazopiridina, furazolidona, nitratos, nitritos, nitrofurantoína, piridina, sulfametoxazol

Tabela II - Antídotos		
Agente Tóxico	Antídoto	Dose
Benzodiazepínicos	flumazenil	0,01-0,02 mg/kg EV (máximo 0,2-0,3mg/dose). Repetir se necessário
Opióides	Naloxone (após garantir ventilação efetiva)	0,1 mg/kg (máximo 2mg) EV,IM,IT,SC
Acetaminofen	n-acetilcisteína	140mg/kg vo, a seguir 70mg/kg a cada 4 horas (total de 17 doses) uso EV: 140mg/kg em 1 hora, a seguir 70mg/kg a cada 4 horas (total de 12 doses)
Bloqueadores beta adrenérgicos	Glucagon	50 mcg/kg EV, seguido de infusão de 50 mcg/kg/hora, conforme necessidade
Anticolinérgicos	Fisostigmina	0,02 mg/kg (máximo 0,5 mg) EV (repetir em 15 minutos se necessário)
Cumarínicos (raticidas)	Vitamina K	1-10 mg EV,IM
Monóxido de carbono	Oxigênio a 100%	
Organofosforado / carbamatos (anticolinesterásicos)	Atropina Pralidoxima (contrathion®) em organofosforados	0,01-0,05 mg/kg EV e repetir a cada 10-15 min se necessário 30-50mg/kg/dose (máximo 2 g) EV a cada 4-6 horas
Cianeto	Nitrito de sódio 3% tiosulfato de sódio 25% Hidroxocobalamina (vit. B12)	0,3ml/kg EV 1,1-1,95ml/kg EV 5 mg/kg EV
Digitálico	Digibind=anticorpo antidigoxina (Fab)	Dose baseada na dose ingerida ou nos níveis séricos de digoxina
Arsênico, ouro, chumbo, mercúrio	Dimercaprol (BAL)	2-4mg/kg IM 4/4 horas
Ferro	Deferoxamina	15mg/kg/hora EV contínuo
Metanol	Etanol	800mg/kg em uma hora; depois de acordo com os níveis de metanol
Agentes metaemoglobinizantes	Azul de metileno 1%	1-2 mg/kg EV lento (se metaemoglobina > 10-15%)
fenotiazídicos	Difenidramina Biperideno (Akineton®) para reações distônicas	1 mg/kg (máximo 50mg) IM/EV 0,15mg/kg/dose IM/EV
EV=endo venoso, IM=intra muscular, IT=intra traqueal, SC=sub cutâneo		

Tabela III - Exemplos de substâncias de alguns grupos de agentes tóxicos	
Cáusticos	hipoclorito de sódio (água sanitária, produtos de piscinas e para esterilização de água e alimentos), soda cáustica (desentupidores, limpa-forno), etc.
Hidrocarbonetos	gasolina, querosene, óleo diesel, removedores de tinta
Cianeto	presente em produtos químicos, ingestão de mandioca brava e outras plantas com glicosídeos cianogênicos, liberado em queima de acrílicos e plásticos.
Fenotiazídicos	clorpromazina, flufenazina, prometazina, haloperidol, tioridazina

Figura I - Tratamento das intoxicações



7. Bibliografia Recomendada

- Bryant, S; Singer J. *Management of toxic exposure in children*. Emer Med Clin N Am, 21 (2003)101-119
- Schwartzman, C; Schwartzman, S. *Intoxicações exógenas agudas*. Jornal de Pediatria, vol 75, supl 2, (1999), s244-250.
- American Academy of Pediatrics, American Heart Association. Toxicology. Pals Provider Manual 2002: 305-335.
- Recent advancements in pediatric toxicology. Pediatr Clin North Am. 1999 Dec;46(6):1179-88

ACIDENTES POR ANIMAIS PEÇONHENTOS NA INFÂNCIA

Introdução

Os acidentes por animais peçonhentos, apesar de não serem freqüentes na criança, quando ocorrem são de maior gravidade do que no adulto. A quantidade de peçonha injetada é a mesma, dessa forma a concentração de fração livre nos órgãos alvo é mais alta. Alguns desses acidentes, como o escorpionismo, são muito mais graves, com mortalidade significativamente maior na criança em relação ao adulto. Os acidentes ofídicos são de freqüência baixa na infância devido aos hábitos tanto das serpentes quanto das crianças. Não é habitual ser encontrada uma cobra dentro de casa, nem crianças perambulando pelo campo. Por outro lado, o escorpionismo e o araneísmo têm incidência maior, uma vez que esses artrópodes penetram nas residências, principalmente nos dias frios e chuvosos, procurando abrigo. Não se conhece a real incidência desses acidentes na infância. Ocorrem no Brasil cerca de 20.000 casos de acidentes ofídicos por ano. Os principais acidentes são ofídicos, aracnídeos, escorpiônicos e os por abelhas e marimbondos.

Acidente ofídico

O acidente ofídico mais freqüente no Brasil é o botrópico (jararaca, 90%), seguido do crotálico (cascavel, 7%) e, com baixa freqüência, do laquétrico (por surucucu) e do elapídico (cobra coral).

Acidente Botrópico: o acidente botrópico (jararaca, jararacuçu, urutu, patrona, caiçaca, camboia) é o mais freqüente no Brasil, responsável por cerca de 90% de todos os casos. O veneno dessas serpentes possui ação “proteolítica”, coagulante e hemorrágica. Predominam as manifestações locais de dor, edema, equimoses, bolhas, sangramento, infartamento ganglionar e necrose. As manifestações sistêmicas principais são epistaxes, hematêmese, hemorragias, hematúria, sudorese, vômitos, hipotensão, insuficiência renal e choque. As complicações mais encontradas são síndrome compartimental, abscessos, necrose, choque e insuficiência renal. Os exames laboratoriais mostram leucocitose com neutrofilia e desvio para esquerda, às vezes, plaquetopenia. O tempo de coagulação é muito importante na evolução dos casos. No exame de urina há proteinúria, hematúria e leucocitúria. Outros exames a serem realizados são: dosagem de uréia, creatinina, glicose, eletrólitos.

Tratamento Específico: é feito através do soro no prazo de tempo mais breve possível com soro antibotrópico preferencialmente ou antibotrópico crotálico ou antibotrópico laquélico.

Tratamento Geral: 1) orientações ; 2) manter o segmento corporal picado estendido ou elevado para facilitar a drenagem postural; 3) aliviar a dor: usar analgésicos comuns como dipirona. Poderá ser usado morfina se a dor for muito intensa; 4) manter a criança hidratada com diurese de 1 a 2 ml/kg/hora; 5) usar antibioticoterapia somente quando houver sinais de infecção. As bactérias mais freqüentemente isoladas nas lesões são *Morganella morganii*, *Escherichia coli*, *Providência-sp* e *Streptococo* do grupo D. Se houver suspeita de anaeróbios, usar clindamicina e/ou metronidazol, EV; 6) fasciotomia raramente está indicada. O mais freqüente é o tratamento local, debridamento e drenagem de abscessos; 7) corrigir anemia, distúrbios eletrolíticos e ácido-básicos 8) distúrbios respiratórios que demandam ventilação mecânica são pouco freqüentes.

Prognóstico: o prognóstico no acidente botrópico é bom, com mortalidade abaixo de 1% dos casos tratados. Há possibilidade de seqüelas anatômicas locais e funcionais, devido à necrose de tecidos e infecção secundária. A insuficiência renal que pode ocorrer é reversível na maioria dos casos.

Acidente Crotálico: o acidente crotálico (por cascavel) responde por cerca de 7% dos acidentes ofídicos. Predomina nas regiões Sul, Sudeste, Centro-Oeste e Nordeste. O veneno crotálico possui ação neurotóxica, miotóxica e coagulante.

As manifestações locais como dor e edema discreto, às vezes parestesias, são pouco importantes. As sistêmicas surgem nas primeiras horas da picada. É típica a fácies miastênica (ptose palpebral uni ou bilateral, oftalmoplegia, alteração do tamanho das pupilas), diplopia, paralisia do véu palatino, diminuição do reflexo de vômito, alteração do paladar e do olfato, urina escura devido à mioglobínúria, dores musculares.

A lesão muscular devido à ação de frações da toxina leva a aumento da creatinofosfoquinase (CPK), desidrogenase láctica, transaminases oxalacética e pirúvica e aldolase. Se houver oligúria e insuficiência renal, ocorre elevação dos níveis de uréia, creatinina, ácido úrico, fósforo, potássio e queda do cálcio sérico. O hemograma mostra leucocitose com neutrofilia, desvio para esquerda e granulações tóxicas. Na urina, pode haver hematúria, hemoglobínúria e proteinúria.

Tratamento Específico: soro anticrotálico ou antibotrópico-crotálico EV.

Tratamento Geral: 1) orientações; 2) manter hidratação adequada, diurese em 1 a 2 ml/kg/hora. Procurar manter o pH urinário acima de 6.5 para evitar a precipitação

intratubular da mioglobina. Usar para isso bicarbonato de sódio e monitorizar o pH sangüíneo sem ultrapassar 7.50; 3) cuidados gerais: corrigir a anemia, os distúrbios eletrolíticos e oferecer suporte ventilatório. Há raros casos descritos de insuficiência respiratória por ação bloqueadora neuromuscular da toxina. Se a criança desenvolver insuficiência renal, deve ser considerado o uso de diálise peritoneal; 4) alívio da dor: geralmente não é intensa e é de fácil controle, com analgésicos não opiáceos.

Prognóstico: é bom nos casos leves e moderados e naqueles atendidos nas primeiras horas da picada. Quando há insuficiência renal o prognóstico é pior e deve ser considerado um método dialítico.

Acidente Laquético (por surucucu): são raros os casos comprovados de acidentes laquéticos na infância, pois essas serpentes tem como habitat as florestas, onde a densidade da população é baixa e a notificação é pequena. Há relatos de casos na região amazônica. O seu veneno tem ação proteolítica, coagulante, hemorrágica e neurotóxica. As manifestações clínicas locais do acidente são semelhantes às do acidente botrópico. Hipotensão arterial, tonturas, bradicardia, cólicas, visão escura e diarreia que constituem a “síndrome vagal” são as principais manifestações sistêmicas.

A necrose local, com síndrome compartimental, pode ocorrer. O diagnóstico diferencial mais difícil refere-se ao acidente botrópico. O acidente laquético sempre é moderado ou grave.

Tratamento Específico: soroterapia: soro antilaquético ou botrópico laquético .

Tratamento Geral: Idêntico ao do acidente botrópico.

Acidente Elapídico (gênero Micrurus): o acidente elapídico (cobra coral) é responsável por cerca de 0,5% dos acidentes ofídicos. O veneno elapídico possui várias toxinas que são de baixo peso molecular e rapidamente absorvidas. As suas neurotoxinas competem com a acetilcolina pelos receptores colinérgicos, atuando de modo semelhante ao curare. As manifestações clínicas podem surgir de 30 minutos até 24 horas após a picada. As mais freqüentes são parestesias locais, vômitos, ptose palpebral, oftalmoplegia, fâcies miastênica, mialgia, disfagia, paralisia de palato e paralisia de musculatura respiratória, produzindo apnéia. Não existem exames complementares específicos para o diagnóstico.

Tratamento Específico: soroterapia: soro antielapídico

Tratamento Geral: 1) orientação; 2) hidratação: manter a criança hidratada com diurese normal (1 a 2 ml/kg/hora); 3) alívio da dor: a dor não é sintoma importante no acidente elapídico; 4) assistência ventilatória: nos casos de acometimento dos músculos da

respiração é vital manter a função respiratória por meios artificiais; 5) uso de neostigmina: o uso de anticolinesterásicos (neostigmina) está indicado quando o veneno possui ação pós-sináptica e nos casos de envenenamentos graves, pois promovem a rápida reversão da sintomatologia respiratória. Em seguida, transferir a criança para o CTI.

Teste da neostigmina: fazer 0,05 a 0,1 mg/kg em crianças, EV. A melhora do quadro neurotóxico deve ocorrer em 10 minutos. No caso de melhora, manter a dose de 0,05 a 0,1 mg/kg EV, cada quatro horas. A atropina deve ser administrada antes da neostigmina para antagonizar os seus efeitos muscarínicos, principalmente bradicardia e secreções de vias aéreas. A dose de atropina é 0,02 mg/kg EV. A criança deve ser mantida na UTI pelo menos 48 horas após estar com respiração espontânea e ritmo respiratório normal.

Prognóstico: mesmo nos casos graves, o prognóstico é bom se o suporte ventilatório e a soroterapia forem precoces e adequados.

Escorpionismo

O acidente escorpiônico tem grande importância no nosso país, pela sua frequência e pela sua gravidade, em especial na infância, quando ainda é responsável por óbitos. Os acidentes mais graves são pelo escorpião amarelo (*Tityus serrulatus*). As picadas ocorrem com maior frequência nos membros superiores, no período de setembro a fevereiro e em crianças do sexo masculino.

O escorpião possui hábitos noturnos, vive em buracos, montes de entulhos, fendas de muros, no peridomicílio. É muito prolífero, sobrevive vários meses sem água e alimento. O veneno tem ação neurotóxica, com predomínio de efeitos simpáticos e parasimpáticos. As manifestações clínicas mais importantes são dor no local da picada, com parestesias que surgem em minutos até poucas horas após a picada. As manifestações sistêmicas importantes são náuseas, vômitos, sialorréia, dor abdominal, arritmias cardíacas, hipertensão, hipotensão, insuficiência cardíaca, edema agudo de pulmão, choque, agitação, sonolência, tremores, confusão mental. A gravidade depende da espécie, do tamanho, da quantidade de veneno inoculado e do tratamento precoce.

O eletrocardiograma mostra taquicardia ou bradicardia sinusal, extra-sístoles, bloqueio de ramo, lesões de repolarização, onda U, inversão de onda T, presença de ondas Q, supra e infra desnivelamentos de segmento ST, que persistem por até sete dias.

Na radiografia do tórax encontramos aumento da área cardíaca e sinais de edema agudo de pulmão. O ecocardiograma evidencia hipocinesia do septo interatrial e da parede posterior do ventrículo esquerdo, que é transitória.

Ocorre leucocitose com neutrofilia, hiperglicemia, hipocalemia, hiponatremia, aumento de creatinofosfoquinase fração MB e da amilase sérica. Muitas dessas alterações são relacionadas com o aumento de catecolaminas.

Tratamento Específico: feito com soro antiescorpiônico preferencialmente ou antiaracnídeo.

Tratamento Geral: 1) orientação; 2) alívio da dor. A dor, na maioria das vezes, é muito intensa. Pode ser usada infiltração local de lidocaína 2%, sem adrenalina. A dor também melhora após a soroterapia; 3) distúrbios hidroeletrólíticos e ácido-básico são tratados quando presentes. Evitar a hiper-hidratação. Manter a diurese em 1 a 2 ml/kg/hora; 4) atropina: Indicada quando há bradicardia sinusal com baixo débito e bloqueio AV total na dose de 0,01 a 0,02 mg/kg até de 4/4 horas; 5) nifedipina: indicada quando há hipertensão arterial com ou sem edema agudo de pulmão; 6) ventilação mecânica: considerar a intubação e a ventilação mecânica quando houver edema agudo de pulmão ou sinais de insuficiência respiratória aguda; 7) uso de dopamina e/ou dobutamina: estão indicadas nos casos de choque e insuficiência cardíaca nas doses habituais de 5 a 20 mcg/kg de peso/minuto; 8) os casos moderados e graves devem ser internados em UTI para monitorização de suas funções vitais.

Prognóstico: o prognóstico, quando o tratamento é iniciado nas primeiras duas horas da picada e a criança recebe assistência em UTI, é bom com mortalidade de cerca de 0,5%. O acidente no adulto e no adolescente é sempre de bom prognóstico.

Araneísmo

Existem, no Brasil, três gêneros de aranhas de importância médica: *Phoneutria*, *Loxosceles*, *Latrodectus* (viúva-negra). Os acidentes mais freqüentes ocorrem nas regiões Sul e Sudeste. As aranhas venenosas que habitam os domicílios e peridomicílios são carnívoras e alimentam-se de insetos. Nem sempre atacam, são pequenas, medindo 3 a 4 cm, não tecem teias geométricas, têm hábitos noturnos e possuem dois ferrões. Vivem em montes de entulhos, ciscos, montes de lenha e madeira, fendas e buracos de muros, casca de árvores. Geralmente refugiam-se em toalhas, sapatos, travesseiros e vestimentas nos dias frios e chuvosos.

Acidente por Phoneutria: conhecidas como armadeiras, essas aranhas medem 3 a 4 cm (de corpo) e atacam quando incomodadas. Respondem por 40% dos acidentes aracnídeos, que raramente são graves. Seu veneno é neurotóxico, provoca a liberação de acetilcolina e catecolaminas. As manifestações clínicas principais são dor que irradia para

raiz do membro, eritema, edema, parestesia, sudorese, taquicardia, agitação, hipertensão, sudorese discreta, vômitos, sialorréia, priapismo, hipotensão arterial, choque e edema agudo de pulmão. O hemograma mostra leucocitose com neutrofilia, hiperglicemia, acidose.

Tratamento Específico: soroterapia indicada em crianças com manifestações sistêmicas e nos acidentes graves.

Tratamento Geral: 1) orientação; 2) alívio da dor: infiltração local com lidocaína, até a cada 2 horas. Podem ser usados morfina (IM ou EV) ou analgésico não opiáceo como dipirona. Usa-se também imersão em água morna ou compressa quente. Observação: evitar o uso de anti-histamínicos.

Prognóstico: os óbitos são raros e o prognóstico é bom.

Acidentes por *Loxosceles* (aranha-marrom): é o acidente aracnídeo mais grave, freqüente em adultos no Sul e no Sudeste do Brasil. O veneno tem ação lítica sobre a membrana celular das hemácias e do endotélio vascular, provocando intensa reação inflamatória com necrose. A picada, na maioria das vezes, é imperceptível. A lesão se instala de maneira lenta e progressiva. Inicia com rash cutâneo, eritema, edema, cefaléia e febre alta (24-72 horas). A lesão evolui para bolha, calor, rubor, equimose, lesão hemorrágica, dor em queimação e necrose seca em 1 a 12 dias com crosta que se destaca em 3 a 4 semanas. Além da forma localizada, pode ocorrer a forma visceral, com hemólise intravascular, anemia, icterícia, hemoglobinúria, petéquias, equimoses, coagulação intravascular disseminada. Esta forma ocorre mais com a *Loxosceles laeta*, freqüente em Santa Catarina. No hemograma pode haver leucocitose com neutrofilia. Na forma visceral, anemia aguda, plaquetopenia, reticulocitose, hiperbilirrubinemia indireta, hipercalcemia, uréia e creatinina elevadas, coagulograma alterado.

Tratamento Específico: soroterapia. Após 36 horas do acidente, a sua eficácia é questionada.

Tratamento Geral: 1) orientação; 2) alívio da dor: usar analgésicos não opióides (dipirona). Não fazer infiltração local. Usar compressas frias no local; 3) cuidados locais: lavar a lesão 4 a 6 vezes ao dia com sabão neutro e compressas de permanganato de potássio 1:40.000; 4) remoção da escara deve ser feita apenas após a delimitação definitiva da lesão, que ocorre por volta do 7º dia; 5) antibioticoterapia: usar apenas quando houver sinais de infecção local; 6) tratamento cirúrgico: a correção das cicatrizes, enxertos, deve ser feita após 3 a 4 semanas do acidente; 7) corticosteróides: prednisona por via oral 1 mg/kg/dia por no mínimo 5 dias, a partir do início da lesão; 8) Dapsone -

ainda em fase de testes, associado a soroterapia, pode modular a resposta inflamatória: 50-100 mg/kg/dia via oral; 9) manifestações sistêmicas: correção da anemia, tratamento da insuficiência renal aguda e dos distúrbios de coagulação.

Prognóstico: a insuficiência renal e a coagulação intravascular disseminada são os principais responsáveis pelo óbito. As lesões cutâneas, muitas vezes, necessitam de enxertos. Em boa parte dos casos o prognóstico é bom.

Acidente por Himenópteros

Os himenópteros de importância médica são as abelhas, marimbondos, formigas e vespas. A incidência das picadas por esses insetos é desconhecida. As reações alérgicas são as mais frequentes. Os relatos de casos graves são devido aos ataques maciços (acima de 300 insetos).

Acidentes por abelhas: os acidentes por abelhas geralmente são múltiplos, raramente únicos. A composição do seu veneno é bastante complexa, sendo a fosfolipase A2 a fração mais importante e responsável pelas reações alérgicas, e juntamente com a melitina representam 75% dos constituintes do veneno. Outras frações são responsáveis por ações bloqueadoras neuromusculares e podem provocar paralisia respiratória e hemólise, principalmente a apamina. O veneno contém também um cardiopeptídeo com ação semelhante a drogas β adrenérgicos com propriedades antiarrítmicas. Possuem também um peptídeo degranulador de mastócitos responsável pela liberação de histamina e serotonina.

Quadro Clínico: dor no local da ferroad, que dura poucos minutos, com vermelhidão, prurido, pápula e edema. Em alguns casos, ocorrem as manifestações clássicas da anafilaxia de início rápido 2 a 3 minutos com cefaléia, vertigem, calafrios, agitação e opressão torácica, urticária, angioedema, dispnéia, rouquidão, estridor, respiração ofegante, disfagia, cólicas abdominais, respiração asmatiforme, hipotensão, arritmias cardíacas, colapso vascular.

No caso de acidentes múltiplos, pode ocorrer hemólise intravascular, insuficiência renal aguda, oligúria/anúria, torpor, comas, distúrbios hidroeletrolíticos e ácido base graves. Reações tardias, como encefalite, artralgias e febre semelhante à doença do soro ocorrem, mas são raras. Não existem exames laboratoriais específicos: exame de urina de rotina pode mostrar sinais de comprometimento renal. Creatinofosfoquinase (CPK), desidrogenase láctica (LDH), aldolase, transaminases aumentadas sugerem envenenamento grave.

Tratamento: 1) retirada dos ferrões através de raspagem. Não usar pinças; 2) alívio da dor: dipirona; 3) manter a hidratação, diurese entre 1 e 2 ml/kg/hora. Corrigir os distúrbios acido-básicos e eletrolíticos.

Tratamento do choque anafilático: 1) Adrenalina: solução 1:1000 subcutânea 0,01 ml/kg/dose repetida até 3 vezes com intervalos de 10 minutos; 2) Corticosteróides: não controlam reações graves, mas são indicados rotineiramente. Hidrocortisona 4 mg/kg/peso EV cada 4 horas ou metilpredisolona 50 mg EV cada 12 horas; 3) Anti-histamínicos: para aliviar reações cutâneas usar a dextroclorfeniramina 0,15 mg/kg via oral por 24 horas em 4 doses; 4) Broncodilatadores: se houver broncoespasmo usar fenoterol ou salbutamol em micronebulização; 5) Ventilação Mecânica: no caso de estridor com edema de glote, podem ser necessários a intubação e o uso de ventilação mecânica; 6) Diálise peritoneal: quando há insuficiência renal no caso de síndrome de envenenamento maciço com oligúria e anúria.

Prognóstico: o prognóstico é bom quando o número de picadas é pequeno e não há edema de glote. No caso de síndrome de envenenamento o prognóstico é reservado.

Acidentes por marimbondos: a composição do veneno dos marimbondos é pouco conhecida. Seus alérgenos apresentam reação cruzada com os das abelhas. A reação de hipersensibilidade pode ocorrer. Não deixam ferrão no local da picada, os efeitos locais e sistêmicos do seu veneno são semelhantes aos das abelhas, porém menos intensos. O tratamento e os cuidados são os mesmos.

Acidentes por formigas: as principais formigas de interesse médico são a tocandira e a cabo verde, encontradas na Região Norte e Centro-Oeste. São de cor negra, medindo em torno 3 cm de comprimento. Sua picada é muito dolorosa e provoca eritema, calafrios, taquicardia, sudorese. As formigas de correição carnívoras da Região Amazônica predam seres vivos, e sua picada é pouco dolorosa. As lava-pés ou formigas de fogo são encontradas no Sudeste e Centro-Oeste, com formigueiros em gramados. O veneno das lava-pés (*Solenopsis*) contém alcalóides oleosos (*Solenopsin A*) de efeito citotóxico, podendo provocar reações alérgicas. As manifestações locais são de dor, pápula urticariforme; após 24 horas forma-se uma pústula estéril que desaparece em cerca de dez dias. Pode ocorrer infecção secundária devida à coçadura.

Tratamento: 1) alívio da dor: uso de compressas frias locais. Pode ser usado dipirona ; 2) anti-histamínicos: a dextroclorfeniramina, 0,15 mg/kg por 24 horas, divididos em 4 doses, por via oral pode ser usada. Os acidentes com reação anafilática devem ser tratado como os das abelhas.

Orientação para Soroterapia

Os soros utilizados no tratamento de acidentes por animais peçonhentos são heterólogos, concentrados de imunoglobulinas obtidas por sensibilização de animais, sendo o cavalo o mais usado. São produzidas pela Fundação Ezequiel Dias (Belo Horizonte, MG), Instituto Vital Brasil (Rio de Janeiro) e Instituto Butantã (São Paulo).

Apresentado na forma líquida, em ampolas, deve ser conservado em geladeira em temperatura de 4-8 graus centígrados. As doses preconizadas são suficientes para neutralizar com folga a dose de veneno injetado. Mesmo que a dose disponível for abaixo da preconizada, deverá ser feita o mais rápido possível, e uma segunda dose deve ser providenciada. A dose é a mesma para crianças e adultos e aplicada nas primeiras horas do acidente. A via de aplicação é a venosa com exceção do soro antilatrofófico que é intramuscular.

As reações ao soro são menos freqüentes quando o soro é diluído em soro fisiológico ou glicosado isotônico na relação 1:2 a 1:5. Cuidados devem ser tomados para evitar a sobrecarga hídrica.

As reações precoces são leves e ocorrem em 5 a 9% dos casos, nas 2 primeiras horas que seguem a infusão. O paciente deve ser observado por 24 horas. Exemplos: urticária, tremores, tosse, náuseas, prurido, dor abdominal, rubor facial.

O teste de sensibilidade cutâneo ou ocular tem sido excluído da rotina do tratamento. Possui baixa sensibilidade e valor preditivo e retarda o início do tratamento. O uso de anti-histamínico não reduz a freqüência das reações precoces à soroterapia.

Das reações tardias, a mais freqüente é a “doença do soro”, que ocorre entre 5 e 25 dias após o seu uso. Caracterizada por febre, artralgia, linfadenomegalia, urticária e proteinúria. Dependendo da intensidade das manifestações clínicas, usar prednisona na dose de 1 mg/kg/dia por 7 dias.

Bibliografia:

1. Acidentes por animais peçonhentos na infância José S. de Oliveira, José A. Campos, Divino M. Costa. J Pediatr (Rio J) 1999;75(Supl.2):s251-s58
2. Acidentes por animais peçonhentos. Cardoso JLC, França FOS, Wen FH. Terapia Intensiva Pediátrica. Matsumoto T, Carvalho WB, Hirschheimer MR, Ed. Atheneu, São Paulo, 2ª edição, 1997: 828-841
3. Acidentes por animais peçonhentos. Macedo, GL. Medicina Intensiva. Cid Marcos David. Ed. Revinter, Rio de Janeiro, 2004: 1091-1097

Non-invasive ventilation in acute respiratory failure

British Thoracic Society Standards of Care Committee

Thorax 2002;57:192–211

INTRODUCTION

Nomenclature

Non-invasive ventilation (NIV) refers to the provision of ventilatory support through the patient's upper airway using a mask or similar device. This technique is distinguished from those which bypass the upper airway with a tracheal tube, laryngeal mask, or tracheostomy and are therefore considered invasive. In this document NIV refers to non-invasive positive pressure ventilation, and other less commonly used techniques such as external negative pressure or rocking beds will not be discussed. (NIPPV is an alternative abbreviation but it is more cumbersome and involves ambiguity as to whether "N" is for "non-invasive" or "nasal".)

Continuous positive airway pressure (CPAP) in this document refers to the non-invasive application of positive airway pressure, again using a face or nasal mask rather than in conjunction with invasive techniques. Although it might be open to debate as to whether the use of non-invasive CPAP in acute respiratory failure constitutes ventilatory support, it is included in this document because of the confusion which commonly arises between NIV and CPAP in clinical practice.

Background

One of the first descriptions of the use of NIV using nasal masks was for the treatment of hypoventilation at night in patients with neuromuscular disease.^{1,2} This has proved to be so successful that it has become widely accepted as the standard method of non-invasive ventilation used in patients with chronic hypercapnic respiratory failure caused by chest wall deformity, neuromuscular disease, or impaired central respiratory drive. It has largely replaced other modalities such as external negative pressure ventilation and rocking beds.

Within a few years of its introduction, NIV was starting to be used in acute hypercapnic respiratory failure and in patients with abnormal lungs rather than an impaired respiratory pump. Initial anecdotal reports were followed by larger series and then by randomised trials. Analysis of these trials has shown that NIV is a valuable treatment for acute hypercapnic respiratory failure, as will be discussed under the section on Indications. It has a number of potential advantages, particularly the avoidance of tracheal intubation with its associated mortality and morbidity from problems such as pneumonia. Pressure on intensive care unit beds is often high, and NIV can be used in other clinical areas and also at an earlier stage than tracheal intubation. Intermittent ventilatory assistance is possible with NIV, allowing gradual weaning and also normal eating, drinking, and communication. Breaks from ventilatory support can be used for giving nebulised medication, physiotherapy, and expectoration.

A survey of acute admissions in Leeds has suggested that, if NIV was used in all patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with a pH of <7.35 ($H^+ >45$ nmol/l) after initial medical treatment, a typical district general hospital serving a population of 250 000 would expect to treat around 70 patients per year.³

- *Non-invasive ventilation has been shown to be an effective treatment for acute hypercapnic respiratory failure, particularly in chronic obstructive pulmonary disease. Facilities for NIV should be available 24 hours per day in all hospitals likely to admit such patients. [A]*

NIV is not suitable for all patients with respiratory failure. If used indiscriminately, patients who would be managed more appropriately by tracheal intubation will receive suboptimal treatment. Use of NIV in patients in whom it is unlikely to be beneficial is also undesirable. It is essential that NIV is applied in an appropriate clinical area by appropriately trained staff using the optimal ventilator mode, settings, and interface for that patient with adequate monitoring.

- *NIV should not be used as a substitute for tracheal intubation and invasive ventilation when the latter is clearly more appropriate. [B]*

Purpose of this document

The main aims of this document are to:

- Set standards of care for patients receiving NIV in acute respiratory failure based on the available evidence and define minimum standards for the provision of an acute NIV service
- Identify which patients with acute respiratory failure should be considered for NIV or CPAP
- Describe the optimal application of different ventilatory modes and patient interfaces

Members of BTS

Standards of Care

Committee: S Boudouin, S Blumenthal, B Cooper, C Davidson, A Davison, M Elliott, W Kinnear (Chairman), R Paton, E Sawicka, L Turner (Secretary)

Correspondence to:
Dr W Kinnear, University
Hospital, Queen's Medical
Centre, Nottingham
NG7 2UH, UK;
William.Kinnear@
mail.qmcuh-tr.trent.nhs.uk

Abbreviations: AHRF, acute hypercapnic respiratory failure; ARDS, acute respiratory distress syndrome; ASB, assisted spontaneous breathing; BMI, body mass index; CMV, continuous mandatory ventilation; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CPAP, continuous positive airways pressure; EPAP, expiratory positive airways pressure; FiO_2 , fractionated inspired oxygen concentration; FRC, functional residual capacity; HDU, high dependency unit; ICU, intensive care unit; IE, inspiratory/expiratory; IPAP, inspiratory positive airways pressure; IPPV, intermittent positive pressure ventilation; LTOT, long term oxygen therapy; NIV, non-invasive ventilation; OSA, obstructive sleep apnoea; $Paco_2$, partial pressure of arterial carbon dioxide; PaO_2 , partial pressure of arterial oxygen; PAV, proportional assist ventilation; PEEP, positive end expiratory pressure; PEEPi, intrinsic PEEP; PS, pressure support; SpO_2 , oxygen saturation; SIMV, synchronised intermittent mandatory ventilation; S/T, spontaneous/timed; V/Q, ventilation perfusion.

Key points

- Non-invasive ventilation (NIV) works – an evidence-based verdict
 - NIV can be used in any hospital given the following minimum facilities:
 - A consultant committed to developing an NIV service
 - Nurses on a respiratory ward, high dependency unit, or intensive care unit who are keen to be involved in NIV
 - An intensive care unit to provide back up for patients who do not improve on NIV
 - A non-invasive ventilator and a selection of masks
 - NIV is particularly indicated in:
 - COPD with a respiratory acidosis pH 7.25–7.35 (H^+ 45–56 nmol/l)
 - Hypercapnic respiratory failure secondary to chest wall deformity (scoliosis, thoracoplasty) or neuromuscular diseases
 - Cardiogenic pulmonary oedema unresponsive to CPAP
 - Weaning from tracheal intubation
 - NIV is *not* indicated in:
 - Impaired consciousness
 - Severe hypoxaemia
 - Patients with copious respiratory secretions
 - The benefits of an acute NIV service are likely to be:
 - Fewer patients referred to intensive care for intubation
 - Shorter stays on intensive care
 - Fewer deaths of patients with acute respiratory failure
 - Visit the BTS and ARTP websites (brit-thoracic.org.uk and artp.org.uk) for:
 - The BTS recommendations on NIV
 - An up to date list of non-invasive ventilators
 - Suppliers of equipment for NIV
 - Details of courses and centres offering training in NIV
- Define minimal monitoring requirements and give guidance on what to do in the event of treatment failure
 - Identify which patients should be referred for long term NIV after initial treatment of their acute respiratory failure
 - Provide guidance on setting up and running a NIV service including location, staffing levels, provision and maintenance of equipment, minimisation of cross infection, and training
 - Facilitate collection of data on the use of NIV in acute respiratory failure and provide tools for audit
 - Identify areas requiring further research

This document is aimed at those who wish to set up an acute NIV service. It is also intended to help those who are seeking to expand or consolidate existing facilities, particularly where purchasers require evidence of efficacy. The provision of long term NIV at home is not covered. NIV can be used as a treatment for breathlessness in the terminal stages of progressive neuromuscular disease, but this and other specialised applications will not be discussed further. Although NIV is being introduced into paediatric practice, the published evidence is not yet strong enough for recommendations to be made about its use in children.

Definitions

Respiratory failure is defined as a failure to maintain adequate gas exchange and is characterised by abnormalities of arterial blood gas tensions. *Type 1 failure* is defined by a P_{aO_2} of <8 kPa with a normal or low P_{aCO_2} . *Type 2 failure* is defined by a P_{aO_2} of <8 kPa and a P_{aCO_2} of >6 kPa. Respiratory failure can be

acute, acute-on-chronic, or chronic. Although not always clearcut, this distinction is important in deciding on the location of patient treatment and the most appropriate treatment strategy, particularly in type 2 respiratory failure:

- *Acute* hypercapnic respiratory failure: the patient will have no, or minor, evidence of pre-existing respiratory disease and arterial blood gas tensions will show a high P_{aCO_2} , low pH, and normal bicarbonate.
- *Chronic* hypercapnic respiratory failure: evidence of chronic respiratory disease, high P_{aCO_2} , normal pH, high bicarbonate.
- *Acute-on-chronic* hypercapnic respiratory failure: an acute deterioration in an individual with significant pre-existing hypercapnic respiratory failure, high P_{aCO_2} , low pH, high bicarbonate.

Knowledge of arterial blood gases is essential before making a decision as to whether NIV is indicated. The patient should first be established on appropriate oxygen therapy and the arterial blood gases interpreted in light of the F_{iO_2} . A proportion of patients who fulfil arterial blood gas criteria for NIV (see below) at the time of admission to hospital improve rapidly with initial medical treatment with an appropriate F_{iO_2} .³ It will usually then be necessary to repeat measurement of arterial blood gas tensions to see if NIV is still needed.

Measurement of arterial blood gas tensions should be considered in all individuals with breathlessness of sufficient severity to warrant admission to hospital. In certain subgroups of patients—for example, asthmatic patients with no features of a severe attack—oxygen saturation can be used as an initial screen, proceeding to arterial blood gas analysis in those with a Sp_{O_2} of <92%. However, it is important to note that oximetry alone may provide false reassurance in patients on supplemental oxygen in whom oxygenation is well maintained in the face of dangerous hypercapnia.

It should also be appreciated that there is a subgroup of patients with acute-on-chronic hypercapnic respiratory failure who have few symptoms despite severely deranged arterial blood gas tensions. In certain patients, particularly those with chest wall deformity or neuromuscular disease, breathlessness may not be a prominent symptom because exercise is limited by other factors; there should be a low threshold for performing arterial blood gas measurements in patients with these diseases who complain of morning headaches, excessive daytime sleepiness, general tiredness, malaise, or ankle oedema. Respiratory failure may occasionally present as confusion, delirium or dementia, and arterial blood gas tensions should always be considered in such patients.

- *The beneficial effects of NIV have mainly been demonstrated in patients with a respiratory acidosis (pH <7.35 (H^+ >45 nmol/l)). Knowledge of arterial blood gas tensions is therefore critical to its application. Arterial blood gas tensions should be measured in most patients with acute breathlessness. [B]*
- *Arterial blood gas tensions improve rapidly in many patients with acute hypercapnic respiratory failure when they receive maximum medical treatment and appropriate supplementary oxygen. A repeat sample should usually be taken after a short interval to see if NIV is still indicated. [B]*
- *There should be a low threshold for measuring arterial blood gas tensions in patients with neuromuscular diseases, chest wall deformity, obesity, or acute confusional states who may be in respiratory failure without significant breathlessness. [B]*

Critical care facilities are in the process of being redefined, with dependency levels ranging from 0–3.⁴ However, for the purpose of this document, a *high dependency unit* (HDU) is defined as a clinical area staffed by appropriately trained nurses at a level higher than that of a general ward, usually one member of staff for every two patients (level 2 care). An

SUMMARY OF RECOMMENDATIONS

Introduction

- NIV has been shown to be an effective treatment for acute hypercapnic respiratory failure (AHRF), particularly in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Facilities for NIV should be available 24 hours per day in all hospitals likely to admit such patients. [A]
- NIV should not be used as a substitute for tracheal intubation and invasive ventilation when the latter is clearly more appropriate. [B]
- The beneficial effects of NIV have mainly been demonstrated in patients with a respiratory acidosis ($\text{pH} < 7.35$, $\text{H}^+ > 45 \text{ nmol/l}$). Knowledge of arterial blood gas tensions is therefore critical to its application. Arterial blood gas tensions should be measured in most patients with acute breathlessness. [B]
- Arterial blood gas tensions improve rapidly in many patients with AHRF when they receive maximum medical treatment and appropriate supplementary oxygen. A repeat sample should usually be taken after a short interval to see if NIV is still indicated. [B]
- There should be a low threshold for measuring arterial blood gas tensions in patients with neuromuscular diseases, chest wall deformity, obesity, or acute confusional states who may be in respiratory failure without significant breathlessness. [B]

Ventilators

- Many different types of ventilator have been used successfully to provide NIV in AHRF; local expertise will influence the choice of ventilator used. If possible, a single model of ventilator should be used in any one clinical area for ease of training and familiarity of staff with the equipment. [D]
- Bi-level pressure support ventilators are simpler to use, cheaper, and more flexible than other types of ventilator currently available; they have been used in the majority of randomised controlled trials of NIV and are recommended when setting up an acute NIV service. [C]
- Volume controlled ventilators should be available in units wishing to provide a comprehensive acute NIV service. [C]

Interfaces

- A selection of different sizes of nasal masks, full-face masks, and nasal pillows should be available for NIV. [C]
- Both nasal and full-face masks have been used successfully for NIV in AHRF. In the acute setting, a full-face mask should be used initially, changing to a nasal mask after 24 hours as the patient improves. [D]

Indications

- NIV may be undertaken as a therapeutic trial with a view to tracheal intubation if it fails, or as the ceiling of treatment in patients who are not candidates for intubation. A decision about tracheal intubation should be made before commencing NIV in every patient. This should be verified as soon as possible with senior medical staff and documented in the case notes. [D]
- NIV should be considered in patients with an acute exacerbation of COPD in whom a respiratory acidosis ($\text{pH} < 7.35$, $\text{H}^+ > 45 \text{ nmol/l}$) persists despite maximum medical treatment on controlled oxygen therapy. [A]
- Continuous positive airway pressure (CPAP) has been shown to be effective in patients with cardiogenic pulmonary oedema who remain hypoxic despite maximal medical treatment. NIV should be reserved for patients in whom CPAP is unsuccessful. [B]
- NIV is indicated in acute or acute-on-chronic hypercapnic respiratory failure due to chest wall deformity or neuromuscular disease. [C]
- Both CPAP and NIV have been used successfully in patients with decompensated obstructive sleep apnoea. Although no direct comparison is available, NIV (in the form of bi-level pressure support) should be used for these patients if a respiratory acidosis is present. [C]
- CPAP should be used in patients with chest wall trauma who remain hypoxic despite adequate regional anaesthesia and high flow oxygen. [C] NIV should not be used routinely. [D]
- In view of the risk of pneumothorax, patients with chest wall trauma who are treated with CPAP or NIV should be monitored on the ICU. [D]
- Many patients with acute pneumonia and hypoxaemia resistant to high flow oxygen will require intubation. In this context, trials of CPAP or NIV should only occur in HDU or ICU settings. [D]
- CPAP improves oxygenation in patients with diffuse pneumonia who remain hypoxic despite maximum medical treatment. NIV can be used as an alternative to tracheal intubation if the patient becomes hypercapnic. [C] In this context, patients who would be candidates for intubation if NIV fails should only receive NIV in an ICU. [D]
- NIV should not be used routinely in acute asthma. [C]
- A trial of NIV may be undertaken in patients with a respiratory acidosis ($\text{pH} < 7.35$, $\text{H}^+ > 45 \text{ nmol/l}$) secondary to an acute exacerbation of bronchiectasis, but excessive secretions are likely to limit its effectiveness and it should not be used routinely in bronchiectasis. [C]
- NIV has been used in a variety of other conditions (such as acute respiratory distress syndrome, postoperative and post-transplantation respiratory failure) with reduced intubation rates, ICU stay and mortality. In this context, patients who would be considered for intubation if NIV fails should only receive NIV in ICU. [D]
- NIV has been used successfully to wean patients from invasive ventilation, and should be used when conventional weaning strategies fail. [B]

SUMMARY OF RECOMMENDATIONS (Continued)**Contraindications**

- NIV should not be used in patients after recent facial or upper airway surgery, in the presence of facial abnormalities such as burns or trauma, if there is fixed obstruction of the upper airway, or if the patient is vomiting. [D]
- Contraindications to NIV include recent upper gastrointestinal surgery, inability to protect the airway, copious respiratory secretions, life threatening hypoxaemia, severe co-morbidity, confusion/agitation, or bowel obstruction. NIV can be used in the presence of these contraindications provided contingency plans for tracheal intubation have been made, or if a decision has been made not to proceed to invasive ventilation. [C]
- Although NIV has been used successfully in the presence of a pneumothorax, in most patients with a pneumothorax an intercostal drain should be inserted before commencing NIV. [C]

Monitoring

- Clinical evaluation of the patient should include assessment of patient comfort, conscious level, chest wall motion, accessory muscle recruitment, coordination of respiratory effort with the ventilator, respiratory rate and heart rate. Patients receiving NIV should be reviewed regularly to assess their response to treatment and to optimise the ventilator settings. [D]
- The need for arterial blood gas analysis will be governed by the patient's clinical progress but should be measured in most patients after 1–2 hours of NIV and after 4–6 hours if the earlier sample showed little improvement. If there has been no improvement in PaCO_2 and pH after this period, despite optimal ventilator settings, NIV should be discontinued and invasive ventilation considered. [B]
- Oxygen saturation should be monitored continuously for at least 24 hours after commencing NIV and supplementary oxygen administered to maintain saturations between 85% and 90%. [C]
- Breaks from NIV should be made for drugs, physiotherapy, meals, etc. Patients who show benefit from NIV in the first few hours should be ventilated for as much as possible during the first 24 hours, or until improving. [B]
- All patients who have been treated with NIV for AHRF should undergo spirometric testing and arterial blood gas analysis while breathing air before discharge. [C]
- All patients with spinal cord lesions, neuromuscular disease, chest wall deformity, or morbid obesity who develop AHRF should be referred for assessment to a centre providing long term ventilation at home. [C]

Setting up an acute NIV service

- A named consultant with appropriate training should have overall responsibility for the NIV service. This will usually be a consultant respiratory physician. [D]
- NIV can be provided in a number of locations including the ICU, a high dependency unit (HDU), or a respiratory ward. However, each hospital should have a specific designated area with an available cohort of staff with appropriate experience, together with structures to ensure that patients requiring NIV can be transferred to this area with the minimum of delay. [C]
- The clinical area in which a patient is treated with NIV will be influenced by several factors including their clinical state, whether they will be intubated if NIV fails, and the availability of beds. Taking into account the overall clinical picture, patients with more severe acidosis ($\text{pH} < 7.30$, $\text{H}^+ > 50 \text{ nmol/l}$) should be managed in a higher dependency area such as an HDU or ICU, as should those in whom improvement in clinical state and arterial blood gas tensions is not seen after 1–2 hours of NIV on a respiratory ward. [C]
- Patients with AHRF from a cause where the role of NIV is not yet clearly established (such as pneumonia, ARDS, asthma) should only receive NIV in an HDU or ICU where facilities for immediate tracheal intubation are available. [C]
- There should be a clear protocol for the on-call medical staff as to the indications for NIV, how to initiate treatment, and who has continuing responsibility for supervision of the patient. [D]
- Trained ICU staff, doctors, physiotherapists, lung function technicians, and nurses can successfully set up and maintain NIV. When setting up an acute NIV service, it is recommended that NIV be initiated and run by nursing staff. [C]
- All staff involved in an acute NIV service should receive training appropriate to their baseline knowledge and role in providing the service. Training in NIV should be available for consultants in respiratory medicine and should be included in all specialist registrar training programmes. [D]
- A training programme for the provision of an NIV service should provide a combination of knowledge based learning supported by clinical experience in the workplace. [D]
- The use of NIV in acute respiratory failure should be the subject of regular audit. In addition to collection of data on patients receiving NIV, details of the number of patients admitted with acute hypercapnic respiratory failure will be required, together with the use of invasive ventilation in these patients. [D]

Infection control and equipment safety

- Reusable masks and exhalation valves should be reprocessed in an automated washer/disinfector/drier machine after disassembly into their component parts. [C]
- A bacterial filter should be attached to the ventilator outlet during NIV and the external surface of the ventilator cleaned between patients. [C]
- Maintenance and electrical safety checks on ventilators should be undertaken according to the manufacturers' recommendations, and at least annually. [D]

intensive care unit (ICU) is defined as a unit with facilities for the management of the intubated patient, usually with a nurse:patient ratio of 1:1 (level 3 care). A general *respiratory ward* is defined as a ward admitting unselected medical, but mainly respiratory, patients.

Methodology

The Standards of Care Committee of the British Thoracic Society (BTS) selected the topic as the subject for preparation of a guideline and a subcommittee was convened. This was a multidisciplinary group including clinical experts, medical, nursing, physiotherapy, and lung function staff. Every subcommittee member completed a form declaring any potential conflicts of interest; these forms were held at the BTS offices and were tabled at meetings of the subcommittee.

A literature search was conducted on Medline, Embase and the Cochrane database covering 1966–2000, and further papers were obtained from the resulting reference lists and from the personal collections of members of the subcommittee. Keywords used were “non-invasive ventilation”, “mechanical ventilation”, “positive pressure ventilation”, “non-invasive positive pressure ventilation”, “nasal intermittent positive pressure ventilation”, “bi-level positive airway pressure”, “pressure-controlled ventilation”, “volume-controlled ventilation”, “ventilatory support”, “continuous positive airway pressure”, and “CPAP”. Searches were limited to human studies and English language.

All abstracts were reviewed and articles were selected for inclusion on the basis of containing original patient data on the use of NIV or CPAP in adults with acute respiratory failure. Evidence tables were constructed and the recommendations were graded by at least two members of the subcommittee according to the 2000 version of the Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN) criteria (appendix 1). After the members had prepared their sections of this document, it was reviewed at two whole day meetings of the subcommittee and the grading for each recommendation was agreed. Further expert opinions were obtained (listed at the end of the document) and, after revision, the recommendations were presented to a national meeting of the BTS. A draft of the guideline was available on the BTS website for a period of 3 months for comment. The guidelines were reviewed by the members of the Standards of Care Committee, the Clinical Effectiveness and Evaluation Unit of the Royal College of Physicians of London, the Intensive Care Society, the Faculty of Accident and Emergency Medicine, the UK Home Mechanical Ventilation Providers Group, and the Association of Respiratory Technicians and Physiologists.

Further editorial changes were made in the light of comments received during the above process and from reviewers for *Thorax*; editorial control remained independent of all sources of funding for the guideline. The guideline group will be reconvened every 2 years to update the document and an updated version will be available on the BTS website (brit-thoracic.org.uk).

MODES OF NON-INVASIVE VENTILATION

The terminology used to describe different modes of NIV can be confusing. The following section describes the principal modes. There is no standardisation between manufacturers, and unfortunately each mode may be called by different names on different ventilators.

Controlled mechanical ventilation

In the mandatory controlled mechanical ventilation (CMV) mode, full ventilatory support is provided and no patient effort is required. Inflation pressure or tidal volume is set, as is frequency and the timing of each breath. In pressure control, the resulting tidal volume depends upon the resistance to flow of ventilator tubing, any airflow limitation, and the compliance

of the lungs and chest wall. In volume control, tidal volume is set and the resulting pressure required to deliver this volume is determined by circuit compliance and thoracic mechanics. On NIV machines CMV may be referred to as timed ventilation (T). Some ventilators allow the rise time to be ramped from a slow to a rapid increase. This facility is provided for patient comfort. The ventilator may, however, fail to reach the target pressure when the inspiratory period is short and a prolonged rise time is selected, resulting in a smaller tidal volume.

Assist/control ventilation

In assist/control mode (ACV) a preset number of mandatory breaths per minute will be delivered in the absence of patient effort. As with CMV, ventilator delivered breaths are determined by setting volume or pressure and the inspiration and expiration durations. Patient triggering is permitted but the machine delivers an identical breath to mandatory breaths. To avoid excessive inflation through breath stacking, the ventilator is programmed to fail to deliver within a variable “lock out” period. As respiratory rate is increased, the lock out period must shorten. On some ventilators, setting a long expiratory time also sets a long lock out and may lead to poor patient tolerance. Triggered breaths delay the next machine determined breath so that there is said to be synchronisation between patient triggered and machine delivered breaths (SIMV). This mode is sometimes referred to as spontaneous/timed (S/T) or IE mode on NIV machines.

Assisted spontaneous breathing (pressure support)

In assisted spontaneous breathing (ASB) the patient’s respiratory effort triggers the ventilator both on and off. Respiratory frequency and the timing of each breath are therefore determined by the patient. As this mode usually involves setting pressure, it is often termed pressure support (PS). If the patient fails to make respiratory effort, no respiratory assistance will occur, although many manufactures now incorporate a back up rate of 6–8 breaths per minute.

Continuous positive airway pressure

CPAP is employed in patients with acute respiratory failure to correct hypoxaemia. It permits a higher inspired oxygen content than other methods of oxygen supplementation, increases mean airway pressure, and will improve ventilation to collapsed areas of the lung. The recruitment of underventilated lung is similar to the use of positive end expiratory pressure (PEEP) in the intubated mechanically ventilated patient.

CPAP also unloads the inspiratory muscles and thereby reduces inspiratory work, although in hyperinflated patients with airflow obstruction any further increase in lung volume produced by CPAP may have an adverse effect on the function of the inspiratory muscles. In cases of respiratory failure due to exacerbations of COPD, the offsetting of intrinsic PEEP by CPAP (see below) may reduce ventilatory work resulting in a slowing of respiratory rate, an increase in alveolar ventilation, and a fall in P_{aCO_2} . Although this might be considered the result of respiratory assistance, conventionally CPAP is not considered respiratory support and its main indication is to correct hypoxaemia.

Flow generators employed in CPAP need to be capable of maintaining the desired pressure throughout the respiratory cycle. In domiciliary practice, as in the treatment of obstructive sleep apnoea (OSA), generators capable of low flows are sufficient as minute ventilation and peak inspiratory flow are low. In the distressed COPD patient the increased minute ventilation, high frequency, and short inspiratory time may result in peak inspiratory flow rates in excess of 60 l/min. High flows are therefore required to prevent a fall in applied pressure. Some of the newer non-invasive ventilators have a CPAP mode capable of delivering adequate flow rates. Other CPAP generators require a high pressure oxygen supply. Whisper flow systems entrain room air by the Venturi effect and

have a Fio_2 adjustable above a minimum 40%. The Draeger system provides for a lower Fio_2 as air and oxygen is independently set. A reservoir prevents a fall in mask pressure during inspiration. CPAP masks are usually pressurised by inserting a one way exhalation valve.

Bi-level pressure support

In NIV, pressure support and CPAP are often used in combination as bi-level pressure support. Ventilation is produced by the inspiratory positive airway pressure (IPAP), while the expiratory positive airway pressure (EPAP) recruits underventilated lung and offsets intrinsic PEEP (with beneficial effects on triggering). The EPAP also serves to vent exhaled gas through the exhaust port (see below).

Proportional assist ventilation

Proportional assist ventilation (PAV) is an alternative technique in which both flow—to counter resistance—and volume—to counter compliance—are independently adjusted. It may improve patient comfort and so improve success and compliance with acute NIV.⁵

NON-INVASIVE VENTILATORS

Ventilators employed in NIV range from ICU ventilators with full monitoring and alarm systems normally employed in the intubated patient, to light weight, free standing devices with limited alarm systems specifically designed for non-invasive respiratory support. Life support ICU ventilators separate the inspiratory and expiratory gas mixtures. This prevents rebreathing and allows monitoring of inspiratory pressure and exhaled minute ventilation on which monitoring and alarm limits are based. In NIV single tubing is usually employed, and exhalation is either active (the ventilator opens an exhalation valve—for example, NIPPY 1 or Breas PV 401) or passive (exhaled air is encouraged to exit an exhaust valve or port by continuous bias flow (EPAP) from the ventilator). Exhalation valves may increase work of breathing, and normally used EPAP levels (3–5 cm H_2O) do not completely eliminate rebreathing during bi-level pressure support, especially when respiratory frequency increases.⁶ This therefore needs to be considered in the tachypnoeic anxious individual who fails to improve or develops worsening hypercapnia. It is important that exhalation ports or valves are fitted and functioning properly. Occlusion of the exhaust port—for instance, by sputum—can exacerbate hypercapnia through rebreathing.⁷

Volume assist-control ventilators

Volume controlled ventilators predominated in the past but have largely been replaced by pressure devices. Some air leak is invariable with NIV, either from the mask or through the mouth, and with a volume controlled ventilator tidal volumes must be arbitrarily increased to compensate for this. Volume and pressure control modes have both been shown to be effective in COPD but few comparative studies have been reported. Vittaca *et al*⁸ found no difference in outcome whether volume or pressure ventilators were used in AHRF. Girault *et al* found greater respiratory muscle rest with volume assist, but at the cost of greater patient discomfort compared with PS.⁹ The addition of PEEP to PS was not investigated, however, which might have reduced work of breathing. Some experts would wish to use a volume ventilator for the more difficult patient and Schoenhofer *et al* reported that some patients failed to be managed with pressure timed support but were successfully treated by volume control.¹⁰ One explanation might be that volume control is better at ensuring alveolar ventilation when compliance or airway resistance changes. This is probably not important in acute NIV as patient monitoring would detect failure to correct hypercapnia. Similarly, glottic narrowing, which may limit the effectiveness of the

timed mode as the glottic aperture will not be in phase with mechanical breaths,^{11 12} is probably only of relevance to domiciliary practice.

Pressure assist-control ventilators

Technical developments such as microprocessor controlled valves have led to most NIV ventilators now being pressure controlled flow generators. Smith and Shneerson carried out a bench comparison of ventilators and showed the expected better leak compensation of pressure control.¹³ The decelerating flow profile of a pressure controlled breath may result in better distribution of ventilation while, in the ICU, recognition of subtle forms of ventilator associated lung damage has resulted in a move to pressure limited small volume ventilation. This is typified by the recruiting “permissive” hypercapnia ventilation strategies now recommended in acute lung injury.¹⁴

Bi-level assisted spontaneous breathing ventilators

Ventilators used for non-invasive assisted spontaneous breathing (pressure support) usually use two different pressures: inspiratory positive airway pressure (IPAP) to assist inspiration, and a lower expiratory positive airway pressure (EPAP). As with other pressure controlled ventilators, compensation is made for air leakage. EPAP eliminates exhaled air through the expiratory port, thus reducing re-breathing, encourages lung recruitment, and stents open the upper airway. Most recent randomised controlled trials of NIV in AHRF have used this mode of ventilation. One study in patients with acute COPD failed to demonstrate significant benefit with bi-level over pressure support¹⁵ while, in patients with stable neuromuscular disease, the addition of PEEP to PS increased overnight oxygenation.¹⁶ Appendini *et al* also found greater reduction in work of breathing with the addition of PEEP in acute COPD.¹⁷ In patients with COPD, EPAP overcomes the effects of intrinsic PEEP (see below). The significant re-breathing potential of these ventilators has been reported, only eliminated by excessively high expiratory pressure (EPAP). Machines were also variable in their speed of response and in the time to reach set pressure.⁶

- *Many different types of ventilator have been used successfully to provide NIV in AHRF; local expertise will influence the choice of ventilator used. If possible, a single model of ventilator should be used in any one clinical area for ease of training and familiarity of staff with the equipment.* [D]
- *Bi-level pressure support ventilators are simpler to use, cheaper, and more flexible than other types of ventilator currently available; they have been used in the majority of randomised controlled trials of NIV and are recommended when setting up an acute NIV service.* [C]
- *Volume controlled ventilators should be available in units wishing to provide a comprehensive acute NIV service.* [C]

Triggering

Ventilator triggering is critical to the success of NIV in both spontaneous and assist/control modes.¹⁸ It is a complex field and involves both sensing inspiratory effort as well as determining the end of inspiration. In assist/control mode, inspiratory support is given for a predetermined set period—for instance, a pressure setting of 20 cm H_2O for 1.2 seconds (Nippy 1 and 2, Sullivan VPAP). On other machines the sensing of the end of inspiration may be varied by setting the ventilator to switch to expiration at 20–80% of the maximum inspiratory flow (Breas PV 401, Puritan Bennett). In others the triggers are preset by the manufacturer (Respironics BiPAP) or only the inspiratory trigger is adjustable. Trigger sensitivity and ventilator response times are generally good with NIV machines,¹⁹ although some ventilators tested showed poor trigger sensitivity when simulated inspiratory effort was small.

Bi-level ventilators employ flow sensors which detect a change in the machine produced bias flow. Improved patient comfort probably explains the widespread adoption of bi-level ventilators. Patient-ventilator asynchrony may still result from undetected inspiratory effort, a delay in response to the start of inspiration or in the detection of the end of a breath, especially in the presence of excessive leakage.^{9 11 17 20} These different causes may be difficult to resolve. An alternative is to employ the timed or ACV mode which may be set up to provide mandatory breaths similar to the patient's unsupported ventilatory pattern. The timed mode is particularly important in patients with advanced acute respiratory failure who may cease making spontaneous effort when "captured", or in patients who are normally dependent on hypoxic respiratory drive. The patient with neuromuscular disease may also require timed support as respiratory effort may be insufficient to trigger a breath, particularly during sleep.¹²

Intrinsic positive end expiratory positive pressure (PEEPi) is commonly observed in patients with airflow limitation. In the intubated paralysed individual it can be measured by transient occlusion of the airway and reflects the recoil pressure of the overinflated lung. In the spontaneously breathing patient PEEPi may be overestimated as abdominal muscle contraction contributes to the positive intrathoracic pressure at end expiration.¹⁷ PEEPi is overcome by isometric respiratory muscle contraction before airflow can begin and, for the patient receiving NIV, a triggered breath initiated. By offsetting intrinsic PEEP, EPAP therefore helps triggering^{17 19} and, by reducing perceived effort, it improves comfort. Although PEEPi may be 10–15 cm H₂O in patients with severe acute COPD, levels of EPAP of >5 cm H₂O are rarely tolerated.¹⁷

Oxygen

NIV ventilators entrain room air and, on most machines, oxygen enrichment requires oxygen to be fed proximally into the circuit or directly into the mask. An Fio₂ of about 35% can be achieved, but the flow rate of oxygen required will vary depending on the flow rate of air from the ventilator as it attempts to reach the set pressure, and the magnitude of any leaks in the circuit. An oxygen analyser inserted into the ventilator tubing gives unreliable information and an oximeter to guide oxygen enrichment is more reliable. Higher enrichment requires premixing which necessitates a high pressure oxygen supply. This is only available with ventilators designed for ICU use such as the Respironics Vision or volume control machines.

Humidification

Humidification is not normally necessary during NIV. Use of heated humidifiers or heat/moisture exchangers significantly alters the compliance and resistance of the circuit and, in particular, can impair the function of inspiratory and expiratory triggers.

Alarms

Alarms on NIV ventilators are based on pressure, flow, or volume. A low pressure alarm detects disconnection or excessive leakage which prevents the ventilator achieving the set pressure. High pressure alarms may be set on volume controlled ventilators to warn of excessively high pressures (which may arise if the patient's condition changes and they become more difficult to inflate, or when a large tidal volume is set with a short inspiratory time). Flow alarms are more informative and can warn of changing leakage, worsening airflow obstruction, or partially occluded ventilator tubing. By measuring flow and assuming constant leakage, some devices compute tidal volume and hence minute volume; alarm limits can then be set and this type of ventilator offers greater monitoring potential. Volume controlled ventilators may have

Box 1 Features of a ventilator suitable for NIV in hospital

Essential

- Pressure controlled
- Pressure capability of at least 30 cm H₂O
- Capable of supporting inspiratory flows of at least 60 l/min
- Assist-control and bi-level pressure support modes
- Rate capability of at least 40 breaths/min
- Sensitive flow triggers
- Disconnection alarm

Desirable

- Short pressure rise time capability
- Adjustable pressure rise time
- Adjustable inspiratory trigger
- Adjustable expiratory trigger
- Adjustable inspiratory-expiratory ratio in assist-control mode
- Temporary alarm cancellation facility
- Internal battery with power for at least 1 hour
- Accessible control panel with cover or lock-out facility
- Simple control knobs
- LED/LCD displays

alarms that indicate settings which cannot be achieved by the machine settings such as a larger tidal volume and short inspiratory time. External alarms can be added to the ventilator circuit; these are particularly important for ventilator dependent patients.

Minimum specifications for NIV ventilators

There is a bewildering choice of ventilators from which to choose when setting up an NIV service. In the setting of acute respiratory failure a significant proportion of the patients will have COPD. Most studies which have shown improved survival in COPD with NIV have used ventilators where inspiratory pressure is the controlled variable, and a bi-level device is probably the preferred mode for this group of patients. An assist/control mode will also be necessary for some of these patients, and also for those with other diseases who are likely to make little respiratory effort once established on NIV. These requirements can be provided by two different devices or combined in a single ventilator. Features of a ventilator suitable for NIV in hospital are shown in box 1.

Different ventilatory modes, the ability to change trigger sensitivity, to vary rise time to the set pressure, and to adjust the sensing of the end of inspiration are just some of the features of newer ventilators. It must be borne in mind that these sophisticated options require more operator understanding than is often available, although by increasing comfort they may increase tolerance. Use of a single model of ventilator (or at least a small number of different types) in any one hospital is advisable for ease of training staff.

An updated list of the features of non-invasive ventilators is available on the ARTP website (artp.org.uk).

PATIENT-VENTILATOR INTERFACES

The sophistication and variety of interfaces reflects how problematic this aspect of NIV can be. Approximately 20–30% of patients with acute respiratory failure cannot be managed by NIV.^{21 22} In some, asynchrony between patient and ventilator is the cause and this may result from poor mask fit. In these circumstances, inspiratory effort and end inspiration may fail to be detected. After semi-continuous use over several days skin ulceration, particularly over the nasal bridge, occurs. A barrier dressing may be used from the outset to reduce the risk of this complication. Overtightening the head gear in an attempt to reduce leakage exacerbates skin damage with resulting poor compliance. Mask fit is therefore important for comfort and to

ensure effective ventilatory support. Training is required for any therapist involved with NIV. More sophisticated “off the shelf” masks are available with cushioned gel surrounding the nasal interface (Gold Seal, Respirationics) or comfort flaps that limit leakage. Alternatively, horizontal rather than vertical catheter mounts (Blue Horizon, Tiara Medical), nasal plugs (Adams circuit, Nellcor Puritan Bennett or Mallinkrodt), or nasal slings (Monarch, Respirationics) are available. Although the latter may be more comfortable, they leak and are more easily displaced, particularly during sleep. Individually moulded masks are popular in some centres and heat sensitive plastics that mould to the face are now commercially produced (Profile, Respirationics). Laser scanning to produce individual interfaces may become available. At present, the cost of these alternative designs restricts them to patients requiring long term NIV.

A degree of air leakage through the mouth is common and may be significant during sleep.²³ If chin straps are ineffective in reducing leakage, a full face mask must be employed. Acrylic masks for CPAP can be used but these often produce skin ulceration and leakage is severe in edentulous subjects. As with nasal masks, a better fit is obtained if dentures are left in place. Full-face masks may be useful in the uncooperative patient, but nasal masks are generally preferable because they are less claustrophobic and allow eating, drinking, and speech. Air swallowing is also more problematic with a full-face mask and sometimes produces severe abdominal distension. This may limit their use in patients with recent abdominal surgery. Occasional patients are unable to tolerate any mask. Oral interfaces based on a snorkel design are available but require determination on the part of the patient. In patients who are intolerant of NIV because of nasal obstruction, nasal stents can be inserted to restore the patency of the upper airway.²⁴ An updated list of the features of interfaces is available on the ARTP website (artp.org.uk).

- A selection of different sizes of nasal masks, full-face masks, and nasal pillows should be available for NIV. [C]
- Both nasal and full-face masks have been used successfully for NIV in AHRF. In the acute setting, a full-face mask should be used initially, changing to a nasal mask after 24 hours as the patient improves. [D]

INDICATIONS FOR NIV

There have been a number of uncontrolled studies describing the use of NIV in a wide range of different conditions. Controlled trials have predominantly, but not exclusively, been carried out in patients with COPD. None of these trials has used “sham” NIV as control therapy. Reservations have been expressed that some of the benefit seen with NIV could reflect the attention given to the patients during the administration of NIV. A further possibility is that the discomfort of the mask merely prevents the patient from falling asleep; gas exchange deteriorates during sleep and supplementary oxygen is more likely to produce rises in P_{aCO_2} than when the patient is awake. Double blind, placebo controlled trials of NIV in AHRF are unlikely ever to be performed, and conclusions about the indications for NIV from the evidence available must therefore be made with caution.

There are very few randomised control trials of CPAP in acute respiratory failure, and most have focused on the treatment of cardiogenic pulmonary oedema. There is also a lack of trials comparing CPAP with both NIV and best medical therapy. Only one randomised controlled trial, again in cardiogenic pulmonary oedema, is available which compares all three treatments.

There are three levels at which NIV may be used:

- (1) As a holding measure to assist ventilation in patients at an earlier stage than that at which tracheal intubation would be considered.

- (2) As a trial with a view to intubation if NIV fails.

- (3) As the ceiling of treatment in patients who are not candidates for intubation.

A decision about intubation if NIV fails should be made early in each patient, taking into consideration the severity of the underlying disease and previous level of disability, and documented in the notes. The wishes of the patients and their carers should also be taken into account. This decision should be verified by senior medical staff and, if appropriate, consultation with ICU staff should be made at an early stage.

- NIV may be undertaken as a therapeutic trial with a view to tracheal intubation if it fails, or as the ceiling of treatment in patients who are not candidates for intubation. A decision about tracheal intubation should be made before commencing NIV in every patient. This should be verified as soon as possible with senior medical staff and documented in the case notes. [D]

COPD NIV

A number of prospective randomised controlled trials of NIV have been published, predominantly in patients with acute exacerbations of COPD. The studies performed in the ICU^{21 22 25 26} show that NIV is feasible and that the tracheal intubation rate is substantially reduced. In the study by Brochard *et al*²¹ most of the excess mortality and complications, particularly pneumonia, were attributed to intubation. These data suggest that NIV may be superior to mechanical ventilation but, importantly, this was a highly selected group of patients with the majority being excluded from the study. Kramer *et al*²² also noted a reduction in intubation rate, particularly in the subgroup with COPD, but with no difference in mortality. The study by Celikel *et al*²⁵ showed a more rapid improvement in various physiological parameters but there was no difference in intubation rate or survival. However, a number of patients in the conventionally treated group also received NIV because of clinical deterioration. Martin *et al*²⁶ have recently reported a prospective randomised controlled trial comparing NIV with usual medical care in 61 patients including 23 with COPD. In common with other studies there was a significant reduction in intubation rate, but there was no difference in mortality. However, generalisation of these results to the UK, where NIV is usually performed on general wards, is uncertain.

Prospective randomised controlled trials of NIV outside the ICU²⁷⁻³⁰ have shown varying results. In the trial by Bott *et al*²⁹ research staff supernumerary to the normal ward complement initiated NIV. On an intention to treat analysis there was no difference between the two groups, but when those unable to tolerate NIV were excluded a significant survival benefit was seen in the NIV group. In the study by Barbe *et al*²⁸ the lack of difference between the two groups is not surprising as, given the modest level of acidosis at presentation, the majority were likely to improve with standard treatment. Wood *et al*²⁷ found a non-significant trend towards increased mortality in those given NIV (4/16 v 0/11, $p=0.123$) which was attributed to delays in intubation. It is difficult to draw many conclusions from this study as the two groups were poorly matched and the numbers small. In particular, there were more patients with pneumonia in the NIV group.

A multicentre randomised controlled trial of NIV in acute exacerbations of COPD ($n=236$) on general respiratory wards in 13 centres has recently been reported.³⁰ NIV was applied by the usual ward staff according to a simple protocol. “Treatment failure”, a surrogate for the need for intubation defined by a priori criteria, was reduced from 27% to 15% by NIV ($p<0.05$). In-hospital mortality was also reduced from 20% to 10% ($p<0.05$). Subgroup analysis suggested that the outcome in patients with $pH < 7.30$ ($H^+ > 50$ nmol/l) after initial treatment was inferior to that in the studies performed in

the ICU; these patients are probably best managed in a higher dependency setting with individually tailored ventilation. Staff training and support are crucial wherever NIV is performed, and operator expertise more than any other factor is likely to determine the success or otherwise of NIV.

It is important to note that all the randomised controlled trials have excluded patients deemed to warrant immediate intubation and mechanical ventilation and there has been no direct comparison between NIV and invasive ventilation from the outset in COPD.

In addition to these prospective randomised controlled trials, there have been two studies comparing patients treated with NIV with historical controls treated conventionally or with invasive mechanical ventilation. These have shown a reduction in intubation rate,³¹ no difference in hospital mortality, but a survival advantage for non-invasively ventilated patients becoming apparent after discharge at 3 months and 1 year.^{31 32}

CPAP

There are no randomised controlled trials of CPAP in the treatment of respiratory failure in COPD. A number of case series have reported beneficial effects of CPAP, including an increase in P_{aO_2} , decrease in P_{aCO_2} , and a fall in respiratory rate.^{17 33–36} Two of the series^{35 36} reported an intubation rate of 10–30% despite CPAP. The trials of NIV in COPD suggest that CPAP may now be an irrelevant treatment in patients with COPD. However, CPAP remains more readily available, is cheaper, and requires less training for use. There is some evidence for the use of CPAP in COPD and randomised controlled trials comparing CPAP with NIV could be justified. Studies on the benefits or risks of EPAP in NIV are also needed.

Doxapram

Angus *et al*³⁷ compared doxapram with NIV; NIV was found to be more effective and the protocol had to be changed to allow the introduction of ventilatory support following three deaths in the doxapram group. Doxapram may be used while the patient is transferred to an area where NIV can be started, if NIV is not available, or if it cannot be tolerated by the patient. In some patients who remain drowsy on NIV or who are particularly prone to carbon dioxide retention it may be necessary to combine NIV and doxapram.

- *NIV should be considered in patients with an acute exacerbation of COPD in whom a respiratory acidosis ($pH < 7.35$, $H^+ > 45$ nmol/l) persists despite maximum medical treatment on controlled oxygen therapy. [A]*

Cardiogenic pulmonary oedema

CPAP

The best evidence for the efficacy of CPAP in any type of respiratory failure comes from four randomised controlled trials^{38–41} and a systematic review with meta-analysis⁴² in cardiogenic pulmonary oedema.

Three trials^{39–41} compared CPAP with medical treatment alone. Important exclusions from the trials included patients unresponsive to speech or who were unable to maintain their own airways. A number of patients were hypercapnic upon entry. A total of 180 patients were entered into the three studies and primary end points were the need for intubation and hospital mortality. Two of the studies^{39 41} applied a fixed CPAP of 10 cm H_2O while the third⁴⁰ titrated CPAP from 2.5 to 12.5 cm H_2O . All three studies found a survival benefit with CPAP although individual trial 95% confidence intervals included zero effect. All three also found a reduction in the need for intubation with CPAP. The systematic review by Pang *et al*⁴² concluded that all three trials were well conducted. Pooled data showed a decreased need for intubation with CPAP (risk difference –26%, 95% CI –13 to –38) and a trend to decreased hospital mortality (risk difference –6.6%; 95% CI 3 to –16).

NIV

Several case reports and series^{43–51} have described the use of NIV in pulmonary oedema. Mortality in the series varied from 0% to 22% and intubation rates from 0% to 44%. Two recent randomised controlled trials have given conflicting results. Masip *et al*⁵² showed a more rapid clinical improvement when NIV was compared with oxygen therapy in acute cardiogenic pulmonary oedema, with reduced intubation rates but no overall difference in mortality, whereas Sharon *et al*⁵³ found a worse outcome than with intravenous nitrate infusion.

CPAP v NIV

One randomised controlled trial of 27 patients compared CPAP with NIV.³⁸ The study was prematurely terminated due to an increased incidence of myocardial infarction in the NIV group. The interim analysis found no difference in hospital mortality (one death in the NIV group, two deaths in the CPAP group) or need for intubation (one in each group). Comparison of the two groups at entry showed that more patients with chest pain were entered into the NIV limb, raising the possibility of entry mismatch as an explanation for the higher number of myocardial infarctions in the NIV treated group.

- *CPAP has been shown to be effective in patients with cardiogenic pulmonary oedema who remain hypoxic despite maximal medical treatment. NIV should be reserved for patients in whom CPAP is unsuccessful. [B]*

Chest wall deformity/neuromuscular disease

Successful NIV has been described⁵⁴ and, given the success in chronic ventilatory failure, NIV should be considered the treatment of choice in decompensated ventilatory failure due to chest wall deformity and neuromuscular disease. There are no randomised controlled trials and very few case reports of NIV in these patient groups, and it is now very unlikely that a randomised controlled trial will ever be performed. There is good evidence of long term survival benefit with home ventilation, with 5 year survival of around 80%.⁵⁵ The decision to use NIV will, however, depend upon the severity of the ventilatory failure, the presence or absence of bulbar involvement, and the availability of other effective treatments—for example, in myasthenia gravis and Guillain-Barré syndrome.

- *NIV is indicated in acute or acute-on-chronic hypercapnic respiratory failure due to chest wall deformity or neuromuscular disease. [C]*

Decompensated obstructive sleep apnoea

NIV has been used successfully in this condition⁵⁶ and patients admitted acutely with hypercapnic respiratory failure should be given a trial of NIV. CPAP has also been used in the treatment of patients with severe decompensated OSA.^{57 58}

- *Both CPAP and NIV have been used successfully in patients with decompensated obstructive sleep apnoea. Although no direct comparison is available, NIV (in the form of bi-level pressure support) should be used for these patients if a respiratory acidosis is present. [C]*

Chest trauma

One randomised controlled trial⁵⁹ and two case series^{60 61} support the use of CPAP in isolated chest trauma. A trial was performed on 69 patients with more than two rib fractures and hypoxaemia.⁵⁹ CPAP and regional analgesia were compared with immediate intubation followed by intermittent positive pressure ventilation (IPPV) with PEEP. The randomisation method was not described in the study and it was clearly impossible to blind treatment. The injury severity score was also higher in the intubated group. CPAP resulted in fewer treatment days (mean 4.5 v 7.3), mean ICU days (5.3 v 9.5), and hospital days (8.4 v 14.6). Both deaths occurred in the intubated group. It should be noted that patients with greater than moderate lung injury, as defined by a P_{aO_2} of <8 kPa on

an FiO_2 of 40% or greater, were excluded from the study. The use of IPPV in the control group, with relatively mild gas exchange problems, could be challenged in view of more recent evidence of adverse effects associated with barotrauma. When CPAP is used in patients with rib fractures it is important to realise that there is the risk of developing a pneumothorax similar to that with invasive ventilation.

- CPAP should be used in patients with chest wall trauma who remain hypoxic despite adequate regional anaesthesia and high flow oxygen. [C] NIV should not be used routinely. [D]
- In view of the risk of pneumothorax, patients with chest wall trauma who are treated with CPAP or NIV should be monitored on the ICU. [D]

Pneumonia

Confalonieri *et al*⁶² have reported a prospective randomised controlled trial of 56 consecutive patients with community acquired pneumonia randomised to receive conventional treatment alone or with the addition of NIV. NIV was well tolerated, safe, and associated with a significant reduction in respiratory rate, need for tracheal intubation (21% *v* 50%; $p=0.03$), and mean (SD) duration of ICU stay (1.8 (0.7) days *v* 6.0 (1.8) days; $p=0.04$). There was no difference in hospital mortality, but in the subgroup with co-existing COPD those randomised to NIV had an improved 2 month survival (88.9% *v* 37.5%; $p=0.05$).

CPAP has been used in the treatment of severe community acquired pneumonia,⁶³ varicella pneumonia,⁶³ and has become standard treatment for the treatment of pneumocystis pneumonia in immunosuppressed patients (particularly those who are HIV positive). Numerous case series and reports⁶⁴⁻⁶⁹ have shown that CPAP improves oxygenation, reduces respiratory rate, and lessens dyspnoea in this situation. In a randomised controlled trial of CPAP in 123 patients with non-hypercapnic acute respiratory failure, 51 of whom had pneumonia, oxygenation and dyspnoea scores were better in the CPAP group after 1 hour; however, there were no significant differences in intubation rates, mortality, or length of ICU stay.⁷⁰ There were more adverse effects in the CPAP group, including four cardiorespiratory arrests, presumably secondary to delayed intubation.

- CPAP improves oxygenation in patients with diffuse pneumonia who remain hypoxic despite maximum medical treatment. NIV can be used as an alternative to tracheal intubation if the patient becomes hypercapnic. [C] In this context, patients who would be candidates for intubation if NIV fails should only receive NIV in an ICU. [D]

Asthma

Meduri *et al*⁷¹ reported successful use of NIV in 17 episodes of status asthmaticus. Mean pH was 7.25 (H^+ 56 nmol/l) confirming severe acute respiratory failure, and NIV resulted in a rapid improvement in physiological variables; only two patients required intubation. Although NIV has been used successfully in patients with acute asthma, there is insufficient evidence to recommend its use in this context. There is also insufficient evidence to recommend CPAP in acute asthma.

- NIV should not be used routinely in acute asthma. [C]

Cystic fibrosis/bronchiectasis

There are no randomised controlled trials of NIV versus conventional treatment in these patient groups. Physiologically, they are similar to patients with COPD with evidence of severe airflow obstruction. However, in addition, secretions are often excessive and this may limit the applicability of NIV. NIV can be used as an adjunct to physiotherapy, but evidence for its effectiveness in clearing secretions is lacking. NIV has been used successfully as a bridge to transplantation in patients

with cystic fibrosis⁷² where invasive ventilation produces a uniformly poor outcome. There is insufficient evidence to recommend its routine use in these patients.

- A trial of NIV may be undertaken in patients with a respiratory acidosis ($\text{pH}<7.35$) secondary to an acute exacerbation of bronchiectasis, but excessive secretions are likely to limit its effectiveness and it should not be used routinely in bronchiectasis. [C]

Other conditions

Case series have reported success with NIV in a variety of other conditions such as adult respiratory distress syndrome.⁷³ Two randomised trials of NIV have included patients with a wide range of conditions other than COPD, although pneumonia and cardiogenic pulmonary oedema were the most common diagnoses in both. Wysocki *et al*⁷⁴ randomised 41 patients to NIV or conventional treatment and found no difference in intubation rate, length of ICU stay, or mortality, with benefit experienced only by the subgroup with hypercapnia. In a more recent study Antonelli *et al*⁷⁵ conducted a prospective randomised controlled trial of NIV against tracheal intubation with conventional mechanical ventilation in 64 patients with hypoxaemic acute respiratory failure who required mechanical ventilation. There was no statistically significant difference in survival but more patients in the conventional ventilation group had serious complications (66% *v* 38%, $p=0.02$) and had pneumonia or sinusitis related to the tracheal tube (31% *v* 3%, $p=0.003$). Among the survivors, patients in the NIV group had shorter periods of ventilation ($p=0.006$) and shorter stays in the ICU ($p=0.002$). They concluded that, in patients with acute respiratory failure, NIV was as effective as conventional ventilation in improving gas exchange and was associated with fewer serious complications and a shorter stay in the ICU.

More recently, Antonelli *et al*⁷⁶ have reported the results of a randomised controlled trial of NIV in solid organ transplant recipients who developed type 1 respiratory failure. A more rapid improvement in oxygenation and a reduction in intubation rate was found with NIV. Hilbert *et al*⁷⁷ have shown a reduction not only in intubation rate but also in mortality in a randomised controlled trial of NIV in immunosuppressed patients with type 1 respiratory failure.

- NIV has been used in a variety of other conditions (such as acute respiratory distress syndrome, postoperative or post-transplantation respiratory failure) with reduced intubation rates, ICU stay, and mortality. In this context, patients who would be considered for intubation if NIV fails should only receive NIV in an ICU. [D]

Weaning in the ICU

Nava *et al*⁷⁸ compared weaning using NIV or continued invasive ventilation in 50 patients who had been intubated and ventilated either from the outset or following a failed trial of NIV. After 48 hours patients on invasive ventilation were subjected to a 2 hour T piece trial; those who failed were randomised to extubation onto a non-invasive ventilator or continued invasive ventilation. Similar weaning strategies were employed in the two groups and there was a clear advantage for the non-invasive approach in the percentage of patients successfully weaned, duration of need for assisted ventilation, ICU stay, survival, and incidence of ventilator associated pneumonia. This suggests a role for NIV in patients who initially have had to be ventilated invasively.

Girault *et al*⁷⁹ compared NIV with continued invasive ventilation in a randomised study on 33 patients who failed a T-piece trial. The patients who received NIV could be extubated earlier, but there was no difference in the number who could be weaned, the length of ICU stay, or survival at 3 months.

NIV can be used through the upper airway while a tracheostomy tube is in place. The tube can be capped off provided the cuff is deflated. It is sometimes not possible to achieve effective ventilation with NIV despite deflating the cuff

Table 1 Factors associated with success or failure in NIV

Success	Failure
High PaCO_2 with low A–a oxygen gradient pH 7.25–7.35 (H^+ 56–45 nmol/l)	High APACHE score Pneumonia on chest radiography
Improvement in pH , PaCO_2 , and respiratory rate after 1 hour of NIV	Copious respiratory secretions
Good level of consciousness	Edentulous Poor nutritional status Confusion or impaired consciousness

because there is insufficient gap between the tracheostomy tube and the tracheal wall. NIV is easier with a smaller uncuffed fenestrated tracheostomy tube in place. This can be changed to a mini-tracheostomy tube for a few days if access to the lower respiratory tract is still required for aspiration of secretions.

- *NIV has been used successfully to wean patients from invasive ventilation and should be used when conventional weaning strategies fail.* [B]

Predictors of outcome of NIV in acute respiratory failure

An improvement in pH ^{22, 29} and a reduction in respiratory rate²² after 1 hour has been shown to be associated with a successful outcome from NIV. Soo Hoo *et al*⁸⁰ in a small study (14 episodes in 12 patients), in which NIV was successful in 50% of cases, found that there were no differences in age, prior pulmonary function, baseline arterial blood gas tensions, admission arterial blood gas tensions, or respiratory rate between those patients successfully treated and those who failed NIV. Unsuccessfully treated patients had more severe illness than successfully treated patients, as indicated by a higher Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II score, and had pneumonia or excess secretions. In addition, they were edentulous and had pursed lip breathing—factors that prevented adequate mouth seal and contributed to greater mouth leaks than in successfully treated patients. Successfully treated patients were able to adapt more rapidly to the nasal mask and ventilator, with greater and more rapid reduction in PaCO_2 , correction of pH , and reduction in respiratory rate. In a study of NIV in 17 consecutive patients with respiratory failure of various causes,⁸¹ NIV was successful in 47%; patients successfully ventilated with NIV had a higher PaCO_2 , a lower pH (7.33 (0.03) *v* 7.45 (0.08); $p=0.02$), and a lower alveolar–arterial oxygen difference ($\text{P(A-a)}\text{O}_2$) (144 (46) mm Hg *v* 265 (18) mm Hg; $p=0.01$), suggesting that CO_2 retention without major hypoxaemia is a better indication for NIV than severe hypoxaemia alone. In both groups of patients gas exchange improved after 1 hour on NIV, but such values were not improved on the first day in patients who failed with NIV.

Ambrosino *et al*⁸² in a larger study of 59 episodes in 47 patients of which 78% were successfully treated with NIV found that success was more likely with less severely abnormal baseline clinical and functional parameters and with less severe levels of acidosis. Pneumonia was associated with a worse outcome. However, Confalonieri *et al*⁶² in a study of NIV in community acquired pneumonia found that NIV reduced the tracheal intubation rate overall but only improved 2 month survival in the subgroup with COPD. This suggests that there is still a role for NIV in patients with radiological consolidation.

Taken together, these data suggest that NIV is more likely to be successful in patients with a less severe physiological derangement at baseline in whom there is a rapid improvement in pH and respiratory rate with NIV and in whom it is possible to achieve a reasonable fit between the mask and the patient's face. However, it is not possible at the outset to predict who will derive benefit from NIV.

Factors associated with the success or failure of NIV are shown in table 1.

CONTRAINDICATIONS

The boundaries for the use of NIV continue to expand. However, intubation and conventional ventilation remain the “gold standard” in the management of many patients with acute respiratory failure. Local protocols need to be developed in order to avoid inappropriate trials of NIV in patients who require urgent intubation. NIV is not appropriate in well documented end stage disease or when several co-morbidities are present. There are no absolute contraindications although a number have been suggested.^{80, 82} These include coma or confusion, inability to protect the airway, severe acidosis at presentation, significant co-morbidity, vomiting, obstructed bowel, haemodynamic instability (two studies have shown only small changes in cardiac output when NIV is initiated^{62, 82} but haemodynamic collapse comparable to that often seen when patients are intubated is seldom seen), radiological evidence of consolidation, and orofacial abnormalities which interfere with the mask/face interface. In part, these “contraindications” have been determined by the fact that they were exclusion criteria for the controlled trials. It is therefore more correct to state that NIV is not proven in these circumstances rather than that it is contraindicated. Other “contraindications” such as failure of pH to improve within one hour⁸² are a self-fulfilling prophecy if they have been determined from the outset as indicating a failure of treatment. Whether NIV is contraindicated or not must depend on individual circumstances. For instance, if invasive ventilation is not considered appropriate but NIV would be acceptable, there is nothing to be lost by a trial of NIV and there are no contraindications. By contrast, in an individual moribund with life threatening asthma who may be very difficult to ventilate non-invasively but in whom no problems with weaning would be anticipated, there is little to be gained and much to be lost by attempting NIV.

NIV has been used in patients with an undrained pneumothorax without apparently causing the pneumothorax to increase in size.⁸³ However, in most patients with a pneumothorax it will be appropriate to insert an intercostal drain before commencing NIV.

Contraindications to the use of NIV are listed in box 2.

Box 2 Contraindications to NIV

- Facial trauma/burns
- Recent facial, upper airway, or upper gastrointestinal tract* surgery
- Fixed obstruction of the upper airway
- Inability to protect airway*
- Life threatening hypoxaemia*
- Haemodynamic instability*
- Severe co-morbidity*
- Impaired consciousness*
- Confusion/agitation*
- Vomiting
- Bowel obstruction*
- Copious respiratory secretions*
- Focal consolidation on chest radiograph*
- Undrained pneumothorax*

*NIV may be used, despite the presence of these contraindications, if it is to be the “ceiling” of treatment.

- *NIV should not be used in patients after recent facial or upper airway surgery, in the presence of facial abnormalities such as burns or trauma, if there is fixed obstruction of the upper airway, or if the patient is vomiting.* [D]
- *Contraindications to NIV include recent upper gastrointestinal surgery, inability to protect the airway, copious respiratory secretions, life threatening hypoxaemia, severe co-morbidity, confusion/agitation, or bowel obstruction. NIV can be used in the presence of these contraindications provided contingency plans for tracheal intubation have been made, or if a decision has been made not to proceed to invasive ventilation.* [C]
- *Although NIV has been used successfully in the presence of a pneumothorax, in most patients with a pneumothorax an intercostal drain should be inserted before commencing NIV.* [C]

MONITORING

Monitoring of patients on NIV should include clinical assessment combined with pulse oximetry and arterial blood gas tensions. The actual monitoring will vary depending on the location in which they receive treatment and therefore, to some extent, the underlying aetiology of respiratory failure, whether the patient is a candidate for ventilation, and whether there is other co-morbidity. Patients in the ICU or HDU are likely to be monitored according to the routines adopted in those environments.

Clinical evaluation

Physiological monitoring is not a substitute for clinical assessment and observation of the patient on the ventilator should be made regularly. Clinical features that should be assessed are:

- Chest wall movement
- Coordination of respiratory effort with the ventilator
- Accessory muscle recruitment
- Heart rate
- Respiratory rate
- Patient comfort
- Mental state

When initiating NIV it is important that the therapist observes the effect of treatment in enhancing chest wall movement. Lack of an improvement indicates that alveolar ventilation is not increasing and causes should be sought. These include inappropriate ventilator settings leading to patient intolerance, inadequate tidal volume or inflation pressure, and leaks around the mask or through the open mouth. Monitoring of heart and respiratory rate is essential and can be helpful in determining the response to treatment early on, before other physiological measurements are made.^{9 21 51 52 84-87} Improvement in breathlessness is usually seen within 1–2 hours^{21 51 87 88} and is usually accompanied by improvement in the neurological state.^{32 74 89}

Oxygen saturation and arterial blood gas tensions

In published studies of NIV, data on oxygen saturation or transcutaneous CO₂ have seldom been reported. However, several studies have shown that oxygen levels improve early with NIV^{21 49 85 86 88 89} and, on this basis, SpO₂ monitoring is likely to be helpful, although does not replace the need for frequent measurements of arterial blood gas tensions in the early stages of treatment. Ideally, there should be continuous monitoring of SpO₂ for the first 24 hours of treatment, aiming to keep saturation above 85%, with supplemental oxygen if necessary. Transcutaneous CO₂ monitoring may also be used where it is available.

Arterial or arteriased capillary blood gas analysis of pH, PaCO₂, and PaO₂ are critically important in the assessment of patients on NIV and, ideally, staff providing NIV should

be able to carry out these measurements rather than relying on the duty doctor. Timing of arterial blood gas measurement will depend on the patient's condition and response to treatment. In most studies workers have made measurements at 0, 1 hour, 4 hours, and varying intervals thereafter. During the first 24 hours the use of an indwelling arterial line should be considered and this is more likely in an ICU/HDU.

All patients must routinely have a clinical re-assessment approximately 1 hour after being established on NIV, together with blood gas analysis. Frequency of subsequent measurements will depend on the patient's progress. In cases where the patient's clinical condition is rapidly improving, blood samples should not be taken frequently as these patients are often sleep deprived and need to correct this. When there is no improvement or it is very slow, more frequent assessment should be made to guide FiO₂, ventilator setting, or interface adjustments. A further assessment (with or without blood gas analysis) should be taken within 1 hour of any change in FiO₂ or ventilator setting.

It is important to realise that failure of improvement in arterial blood gas tensions is not an indication for simply increasing the FiO₂ but for clinical re-evaluation of the patient. Any changes in oxygenation cannot be assessed in the absence of information regarding the inspired oxygen concentration, and it is vital that the metered flow rate and the mode of supplementation are clearly recorded.

- *Clinical evaluation of the patient should include assessment of patient comfort, conscious level, chest wall motion, accessory muscle recruitment, coordination of respiratory effort with the ventilator, respiratory rate, and heart rate. Patients receiving NIV should be reviewed regularly to assess their response to treatment and to optimise the ventilator settings.* [D]
- *The need for arterial blood gas analysis will be governed by the patient's clinical progress, but should be measured in most patients after 1–2 hours of NIV and after 4–6 hours if the earlier sample showed little improvement. If there has been no improvement in PaCO₂ and pH after this period, NIV should be discontinued and invasive ventilation considered.* [B]
- *Oxygen saturation should be monitored continuously for at least 24 hours after commencing NIV and supplementary oxygen administered to maintain saturations between 85% and 90%.* [C]

Treatment failure

Assessment and definition of treatment failure will depend on the role of NIV in individual patients which should be established before the trial of NIV. However, factors to take into account are:

- Deterioration in patient's condition
- Failure to improve or deterioration in arterial blood gas tensions
- Development of new symptoms or complications such as pneumothorax, sputum retention, nasal bridge erosion
- Intolerance or failure of coordination with the ventilator
- Failure to alleviate symptoms
- Deteriorating conscious level
- Patient and carer wish to withdraw treatment

Some of the alterations to NIV which can be made if arterial blood gases fail to improve are shown in box 3. A management plan of what to do if NIV fails should be made early, ideally by a respiratory physician. Likewise, the decision to progress to intubation should be made by an experienced clinician in consultation with ICU staff.

The expected improvement in arterial blood gas tensions with NIV varies and is affected by the underlying pathology

Box 3 Treatment failure in NIV**Is the treatment of the underlying condition optimal?**

- Check medical treatment prescribed and that it has been given
- Consider physiotherapy for sputum retention

Have any complications developed?

- Consider a pneumothorax, aspiration pneumonia, etc

Paco₂ remains elevated

- Is the patient on too much oxygen?
 - Adjust Fio₂ to maintain Spo₂ between 85% and 90%
- Is there excessive leakage?
 - Check mask fit
 - If using nasal mask, consider chin strap or full-face mask
- Is the circuit set up correctly?
 - Check connections have been made correctly
 - Check circuit for leaks
- Is re-breathing occurring?
 - Check patency of expiratory valve (if fitted)
 - Consider increasing EPAP (if bi-level pressure support)
- Is the patient synchronising with the ventilator?
 - Observe patient
 - Adjust rate and/or IE ratio (with assist/control)
 - Check inspiratory trigger (if adjustable)
 - Check expiratory trigger (if adjustable)
 - Consider increasing EPAP (with bi-level pressure support in COPD)
- Is ventilation inadequate?
 - Observe chest expansion
 - Increase target pressure (or IPAP) or volume
 - Consider increasing inspiratory time
 - Consider increasing respiratory rate (to increase minute ventilation)
 - Consider a different mode of ventilation/ventilator, if available

Paco₂ improves but Pao₂ remains low

- Increase Fio₂
- Consider increasing EPAP (with bi-level pressure support)

and severity of respiratory decompensation. Most trials which describe a positive response to treatment, including randomised controlled trials, have noted an early improvement in Pao₂, pH, and Paco₂. This is usually evident at 1 hour and certainly at 4–6 hours. Lack of progress towards correction of disturbance of these parameters has been associated with failure of NIV.^{21–30} A degree of stability should be reached by 4–6 hours.

The point at which NIV should be abandoned and the patient intubated will vary with each individual, but will include considerations such as severity of ventilatory failure, likelihood of difficulty weaning from invasive ventilation, the patient's wishes, and whether there are factors such as excessive secretions which could be better managed if the patient was intubated. If NIV is clearly failing to palliate a patient's symptoms and they are not candidates for intubation, NIV should be stopped and alternative treatment considered.

Withdrawal of NIV

The duration of NIV required is very variable. However, unlike IPPV, it is not mandatory or continuous even in the acute phases of treatment, with patients having periods off the ventilator for other treatment such as nebulisers or for meals. Studies vary considerably in the extent of treatment in the first 24 hours (4–20 hours/day) as well as the total duration of

NIV (1–21 days).⁹⁰ Many workers in this field believe that, in the early phase of treatment (the first 24 hours or until improving), the patient should be ventilated for as many hours as possible as clinically indicated and can be tolerated, and this is borne out by one randomised controlled trial.²¹

Clinical improvement and stability of the patient's condition are the most important factors in determining when NIV may be safely withdrawn. It is often recognised by patients who independently decide to cease use of the machine. One study indicated that the mode of weaning is to reduce periods of ventilation according to clinical criteria, reducing diurnal ventilation before nocturnal.⁹¹ Another study has suggested a respiratory rate of <24 breaths/min, heart rate <110 beats/min, compensated pH >7.35 (H⁺ <45 nmol/l), and Spo₂ >90% on Fio₂ <4 l/min.²¹

- *Breaks from NIV should be made for drugs, physiotherapy, meals, etc. Patients who show benefit from NIV in the first few hours should be ventilated for as much as possible during the first 24 hours, or until improving. [B]*

Indications for referral for domiciliary NIV

Most patients treated with NIV for acute respiratory failure can be weaned from ventilatory support within a few days. If NIV is still needed more than one week after the acute episode, this may be an indication that longer term NIV will be necessary and consideration should be given to referring the patient to a centre providing home NIV.

On recovery, all patients who have been treated with NIV should undergo spirometric testing and arterial blood gas analysis while breathing air before discharge from hospital. In accordance with RCP guidelines,⁹² if the pre-discharge arterial blood gas measurement shows a Pao₂ of <7.3 kPa in patients with COPD, a repeat measurement should be made after an interval of at least 3 weeks. If hypoxaemia persists, a trial of oxygen will normally be warranted and, at this stage, nocturnal NIV can be considered if the patient is hypercapnic while breathing air or if the Paco₂ rises significantly with administration of sufficient supplementary oxygen to correct the hypoxaemia. It has also been suggested that long term domiciliary NIV should be considered in patients with COPD who have had three or more episodes of acute hypercapnic respiratory failure in the previous year. The role of long term nocturnal NIV in COPD is not yet clearly established.

Nocturnal NIV in patients with chronic respiratory failure secondary to restrictive chest wall abnormalities is associated with prolonged survival. Any patient with neuromuscular disease or chest wall deformity who has an episode of hypercapnic respiratory failure must be referred to a specialist unit for assessment of long term domiciliary therapy.⁹³ Similarly, patients with cervical cord lesions who have an episode of acute respiratory failure should be referred to a spinal injuries unit for assessment.

Many patients with respiratory failure are overweight and it can be difficult to quantify the contribution of obesity to their respiratory problems. Patients with morbid obesity (BMI >30) who develop hypercapnic respiratory failure may have a central respiratory drive problem or decompensated obstructive sleep apnoea, and on recovery and they should also be referred for further investigation.

Indications for referral for consideration of long term NIV are shown in box 4.

- *All patients who have been treated with NIV for acute hypercapnic respiratory failure should undergo spirometric testing and arterial blood gas analysis while breathing air prior to discharge. [C]*
- *All patients with spinal cord lesions, neuromuscular disease, chest wall deformity, or morbid obesity who develop acute hypercapnic respiratory failure should be referred for assessment to a centre providing long term ventilation at home. [C]*

Box 4 Indications for referral for consideration of long term NIV

- Failure to wean from NIV
- Acute hypercapnic respiratory failure secondary to:
 - Spinal cord lesion
 - Neuromuscular diseases
 - Chest wall deformity (e.g. scoliosis, thoracoplasty)
 - Morbid obesity (BMI >30)
- COPD with:
 - Recurrent AHRF (>3 episodes) requiring treatment with NIV
 - Intolerance of supplementary oxygen (because of CO₂ retention) with symptomatic sleep disturbance

USING NIV IN THE HOSPITAL SETTING**Why set up an acute NIV service?**

NIV is becoming established as an important modality in the management of acute respiratory failure. The skills required are easily learnt and the equipment required is relatively inexpensive. If an acute NIV service is not provided, the shortage of ICU beds means that some patients will die because facilities to ventilate them invasively are not available. Even if they are intubated, some patients will die unnecessarily from complications such as pneumonia which they would not have developed if they had been ventilated non-invasively. These factors must be weighed against the potential disadvantages of an acute NIV service, the most important of which is that severely ill patients might receive NIV when intubation and invasive ventilation would be more appropriate.

Who should be responsible for the NIV service?

There should be a named consultant who has overall responsibility for the acute NIV service. This will usually be a respiratory physician, but might also be a consultant nurse specialist or clinical scientist. This person will have responsibility for identifying an area where NIV is to be based, and ensuring that the appropriate equipment is available and maintained. They will be responsible for the protocols used, which must be kept up to date. They must organise training for staff and ensure that audit is undertaken on a regular basis.

- *A named consultant should have overall responsibility for the NIV service. This will usually be a consultant respiratory physician. [D]*

Where should this be done?

Prospective randomised controlled trials of the use of NIV have shown that NIV can be set up and successfully used on ICU, HDU, respiratory wards, and general wards. These have been formal studies with funding and manpower support, often conducted in university hospitals. Other observation studies in district general hospitals in the UK have shown successful use of NIV on a general medical and specialist respiratory ward.⁸⁸ The largest study in a variety of hospitals was done in Yorkshire and this showed that NIV could be used on general and respiratory wards.³⁰ There have been no studies comparing the efficiency of NIV between ICU, HDU, general wards, and respiratory wards.

A survey of hospitals in the UK in 1997 showed that, where it was being used, NIV was being undertaken on a general ward in 16%, on a respiratory ward in 24%, on HDU in 12%, on ICU in 13%, and on a combination in 34%.⁹⁴ There are early data suggesting that a low pH (<7.3, H⁺ >50 nmol/l) and a high Paco₂ following initial resuscitation increases the rate of failure with NIV, as does a failure of pH change at 4 hours in ward based NIV.³ It is possible that success would be improved for these patients by more aggressive ventilation in a higher dependency setting.

Hence, NIV can be used in a variety of “high dependency” locations where it has been shown to be effective. Location will be dependent on the degree of acidosis on arterial blood gas analysis, the predetermined role of NIV in individual patients, and the available cohort of staff with experience. There should be a designated place in each hospital, together with structures to ensure that patients are transferred to this area with the minimum of delay. At present this is unlikely to be in the medical admissions unit or accident and emergency setting. The studies vary greatly in time from admission to when NIV is started and there is, as yet, little evidence of benefit from starting NIV early. The exception is cardiac failure where evidence suggests that CPAP should be started as early as possible following the decision to use it.

- *NIV can be provided in a number of locations including the intensive care unit, a high dependency unit, or a respiratory ward. However, each hospital should have a specific designated area with an available cohort of staff with appropriate experience, together with structures to ensure that patients requiring NIV can be transferred to this area with the minimum of delay. [C]*
- *The clinical area in which a patient is treated with NIV will be influenced by several factors including their clinical state, whether they will be intubated if NIV fails, and the availability of beds. Taking into account the overall clinical picture, patients with more severe acidosis (pH <7.30, H⁺ >50 nmol/l) should be managed in a higher dependency area such as an HDU or ICU, as should those in whom improvement in clinical state and arterial blood gas tensions is not seen after 1–2 hours of NIV on a respiratory ward. [C]*
- *Patients with acute hypercapnic respiratory failure from a cause where the role of NIV is not yet clearly established (such as pneumonia, ARDS, asthma) should only receive NIV in an HDU or ICU where facilities for immediate tracheal intubation are available. [C]*

Who should decide to start NIV?

In most hospitals in the UK the acute take is managed by general physicians with a speciality interest and a respiratory team will not be on call each night. A simple protocol is therefore required to guide the on call staff as to when NIV should be instituted (see box 5). A number of studies have used similar guidelines.^{21 22 29} Regular educational sessions will be needed to ensure that medical staff are familiar with NIV and with these protocols. All patients started on NIV should be transferred to the care of a respiratory physician as soon as possible.

- *There should be a clear protocol for the on-call medical staff as to the indications for NIV, how to initiate treatment, and who has continuing responsibility for supervision of the patient. [D]*

Who should set up and maintain NIV?

ICU staff, doctors, physiotherapists, lung function technicians, clinical scientists and nurses have all been reported to set up and maintain NIV successfully. In the 1997 UK survey setting up was reported to be by nurses in 15%, physiotherapists in 9%, doctors in 33%, and a combination in 41%.⁹⁴ In the largest multicentre study trained nurses set up NIV in almost all hospitals. There have been no studies comparing the success of any of these groups in setting up. Some studies have only used NIV during the day, but if it is to be used outside normal working hours, nurses or physiotherapists will probably need to be involved. Outside the ICU or HDU the on-call medical staff will probably not have the time to set up NIV. A sample protocol for setting up NIV is given in box 6 and typical initial ventilator settings for bi-level pressure support in a patient with acute hypercapnic respiratory failure due to COPD are shown in table 2.

Box 5 When to use non-invasive ventilation**Patients**

- COPD
- Chest wall deformity, neuromuscular disorder, decompensated OSA
- Cardiogenic pulmonary oedema, unresponsive to CPAP

Blood gases

- Respiratory acidosis ($\text{PaCO}_2 > 6.0$ kPa, $\text{pH} < 7.35$ or $\text{H}^+ > 45$ nmol/l) which persists despite maximal medical treatment and appropriate controlled oxygen therapy (patients with $\text{pH} < 7.25$ or $\text{H}^+ > 56$ nmol/l respond less well and should be managed in an HDU/ICU).
- Low A-a oxygen gradient (patients with severe life threatening hypoxaemia are more appropriately managed by tracheal intubation).

Clinical state

- Sick but not moribund
- Able to protect airway
- Conscious and cooperative
- Haemodynamically stable
- No excessive respiratory secretions
- Few co-morbidities

Contraindications excluded

- Facial burns/trauma/recent facial or upper airway surgery
- Vomiting
- Fixed upper airway obstruction
- Undrained pneumothorax

Premorbid state

- Potential for recovery to quality of life acceptable to the patient
- Patient's wishes considered

Early work suggested that NIV required extra nursing time.⁹⁴ Extra time is required to set up NIV when compared with routine care, but maintenance of the patient on NIV does not require a large amount of extra nursing or physiotherapy time.^{25 28 95 96} However, nursing numbers, especially at night, should reflect the number of patients on ventilators.

- *Trained ICU staff, doctors, physiotherapists, lung function technicians, and nurses can successfully set up and maintain NIV. When setting up an acute NIV service, it is recommended that NIV to be initiated and run by nursing staff.* [C]

SETTING UP AND RUNNING AN NIV SERVICE

In setting up a NIV service the involvement of senior staff in the initial stages is crucial to success. There should be at least one member of staff who has spent time in a centre which already has an established service. Matters to be considered are the purchase of ventilators and disposables, identification of which staff will initiate and maintain NIV, training (see below), and drawing up agreed protocols for initiation and

Box 6 How to set up non-invasive ventilation

- (1) Decide about management plan if trial of NIV fails, after discussion with senior medical staff, and document in the notes.
- (2) Decide where trial of NIV should take place (ICU, HDU, or respiratory ward).
- (3) Consider informing ICU.
- (4) Explain NIV to the patient.
- (5) Select a mask to fit the patient and hold it in place to familiarise the patient.
- (6) Set up the ventilator (see table 2).
- (7) Attach pulse oximeter to patient.
- (8) Commence NIV, holding the mask in place for the first few minutes.
- (9) Secure the mask in place with straps/headgear.
- (10) Reassess after a few minutes.
- (11) Adjust settings if necessary (see box 3).
- (12) Add oxygen if $\text{SpO}_2 < 85\%$.
- (13) Instruct the patient how to remove the mask and how to summon help.
- (14) Clinical assessment and check arterial blood gases at 1–2 hours.
- (15) Adjust settings/oxygen if necessary.
- (16) Institute alternative management plan if PaCO_2 and pH have deteriorated after 1–2 hours of NIV on optimal settings. If no improvement, consider continuing with NIV and reassess with repeat arterial blood gas analysis after 4–6 hours. If no improvement in PaCO_2 and pH by 4–6 hours, institute alternative management plan.

monitoring of NIV. In deciding on the location of the NIV service, it may be advisable to start NIV in one area such as an ICU or HDU and subsequently roll it out to other wards.

Training

In 1997 NIV was available in 48% of hospitals surveyed in the UK.⁹⁴ Lack of training and finance were the major reasons why a service had not been set up. At present there are no recognised guidelines for the training of staff undertaking NIV techniques. This has the potential of leading to widespread variations in clinical practices across the UK. One of the difficulties in the development of guidelines is that NIV services may be provided by a wide range of disciplines within the multiprofessional care team. Each discipline has a different baseline knowledge so the start point of training packages will vary. If training standards are to be developed to fulfil both local and national requirements, then the range of entry levels to these programmes will need to be considered.

A training programme for the provision of an NIV service should provide a combination of knowledge based learning supported by clinical experience in the workplace. This should include:

- Understanding of normal respiratory anatomy and physiology
- Understanding of the pathophysiology of respiratory failure
- Understanding of treatment options available to the relevant patient population
- Awareness of signs demonstrating worsening respiratory failure
- Understanding of the operation, maintenance, and troubleshooting of NIV equipment
- Knowledge of patient interfaces used in NIV
- Knowledge of selection criteria for NIV
- Ability to interpret all relevant data (saturation monitor, blood gas analysis, etc)
- Ability to assess the response to NIV and act accordingly in treatment failure

Table 2 Typical initial ventilator settings for bi-level pressure support in a patient with acute hypercapnic respiratory failure due to COPD

Mode	Spontaneous/timed
EPAP	4–5 cm H ₂ O
IPAP	12–15 cm H ₂ O (to be increased as tolerated to 20 cm H ₂ O)
Triggers	Maximum sensitivity
Back up rate	15 breaths/min
Back up I:E ratio	1:3

- Knowledge of existing literature on NIV
- Practical experience in a centre offering an NIV service
- An assessment of competency

The BTS website contains up to date details of courses on NIV and centres which are able to offer placements for practical experience.

- *All staff involved in an acute NIV service should receive training appropriate to their baseline knowledge and role in providing the service. Training in NIV should be available for consultants in respiratory medicine and should be included in all specialist registrar training programmes. [C]*
- *A training programme for the provision of an NIV service should provide a combination of knowledge based learning supported by clinical experience in the workplace. [C]*

Audit

The use of NIV in acute respiratory failure should be the subject of regular audit. This may be performed alongside other related audit activity such as the care of acute COPD admissions or augmented care period audit of HDU activity. The most important issues, particularly in the early stages of setting up an acute NIV service, include the following:

- Is an acute NIV service available?
- Is NIV being used appropriately?
 - Are all patients in whom NIV is indicated being treated?
 - Are patients receiving NIV when they would be better managed by intubation?
- Is NIV being used safely?
 - Is the monitoring of patients satisfactory?
 - Are plans for escalating treatment in the event of failure being made?
- Is NIV being used effectively?
 - Is the proportion of patients who succeed with NIV similar to other hospitals?
- Are patients being referred appropriately for long term NIV?

In order to answer these questions, the organisation of the NIV service and the progress of patients receiving NIV must be audited. In addition, data must be collected on all patients with acute hypercapnic respiratory failure, with more detail on those receiving NIV. The organisational audit might form part of a wider audit of respiratory services—for example, the BTS peer review scheme. Since a large proportion of patients treated will have COPD, background information on all admissions with acute hypercapnic respiratory failure might be obtained with the BTS COPD audit tool.

The following points could be used to provide a framework for audit:

(A) Organisational

- (1) Is NIV available 24 hours per day for patients with acute respiratory failure?
- (2) How is it initiated, by whom, and in which clinical areas?
- (3) Who is responsible for the service?
- (4) Are there agreed guidelines for initiating NIV? What are these? How are they disseminated?

(B) Process and outcome of patients with acute hypercapnic respiratory failure secondary to COPD

- (5) Performance status
- (6) Arterial blood gas analysis on admission (or at time after admission when respiratory failure developed). Repeat arterial blood gas analysis within 12 hours of initial pH <7.35 (H^+ >45 nmol/l)

- (7) Presence of peripheral oedema
- (8) Chest radiographic appearance at this time
- (9) Prescription of oxygen
- (10) Use of ventilatory support
- (11) Use of corticosteroids
- (12) FEV₁
- (13) Screening for LTOT
- (14) Smoking cessation advice
- (15) Discharge letter to GP

(C) For patients who received NIV

- (16) Previous ventilatory support: invasive/non-invasive
- (17) Arterial blood gas analysis 1 hour after starting NIV: whether done, actual values
- (18) Arterial blood gas analysis 4–6 hours after starting NIV: whether done, actual values
- (19) Hours of NIV in first 24 hours
- (20) Recorded decision on action to be taken if NIV fails?
- (21) Outcome of NIV: subdivide as successful/improved and failure/no benefit. If failure/no benefit, did the patient receive tracheal IPPV? Reason(s) for failure: (a) intolerance of mask, (b) secretions, (c) nasal bridge erosions, (d) other (specify)
- (22) Outcome of admission
- (23) Length of stay

An example of an audit form, which has been piloted in several centres with an established NIV service, is given in appendix 2.

- *The use of NIV in acute respiratory failure should be the subject of regular audit. In addition to collection of data on patients receiving NIV, details of the number of patients admitted with acute hypercapnic respiratory failure will be required, together with the use of invasive ventilation in these patients. [D]*

Infection control and equipment safety

There is no published evidence which addresses infection control issues specifically in relation to NIV. To date there have been no case reports of nosocomial pneumonia associated with this treatment modality. Nonetheless, equipment used in delivering NIV may be exposed to potentially infectious material during routine use through contact with the patient's skin, mucous membranes, respiratory secretions, and blood. Hospital policies to reduce the likelihood of cross infection should be developed in conjunction with local infection control teams.

While some NIV providers may opt to use single use/disposable products to reduce risk of cross-contamination, the costs involved—for example, trying several masks on each patient—are likely to be prohibitive for those intent on providing a high level of service. However, items stamped for single use should not be recycled between patients.

Masks and exhalation valves licensed by the manufacturer as reusable require high level disinfection between patients. They should be disassembled into their component parts before undergoing an automated process employing a combined washer/disinfector/drier using heat at a moderate but effective temperature—for example, the Health Technical memorandum HTM2030 cycle which peaks at 87°C for 1 minute. Items which are heat sensitive at this temperature may be reprocessed using a cycle which reaches 71°C for 3 minutes. Reusable tubing is very difficult to decontaminate effectively using this method (because of the length and diameter of the lumen) but can be autoclaved at 134°C for 3.5 minutes. Headgear and chinstraps should be reprocessed in a washing machine with a cycle which reaches either 65°C for 10 minutes or 71°C for 3 minutes. All reprocessed equipment should be inspected for integrity prior to reuse and manufacturers' guidelines should be followed regarding the maximum

recommended number of cleaning/disinfection cycles for a given item.

In most ventilators used for NIV there is no airflow from the patient back into the ventilator. Provided a bacterial filter is used, the risk of contamination of the ventilator is extremely low and superficial cleaning of the ventilator between patients is satisfactory. Maintenance of ventilators should follow the manufacturers' recommendations. Planned preventative maintenance should be undertaken at regular intervals. Electrical safety checks should be undertaken at least annually.⁹⁷

- *Reusable masks and exhalation valves should be reprocessed in an automated washer/disinfector/drier machine after disassembly into their component parts.* [C]
- *A bacterial filter should be attached to the ventilator outlet during NIV and the external surface of the ventilator cleaned between patients.* [C]
- *Maintenance and electrical safety checks on ventilators should be undertaken according to the manufacturers' recommendations, and at least annually.* [D]

AREAS OF FURTHER RESEARCH

Many of the recommendations in this document have been given evidence grades below [A], indicating the need for much research in this field. For some of the recommendations the studies needed to improve the evidence base would be extremely difficult or impossible to carry out. Some areas where research is likely to be productive in this field are listed below.

Modes of ventilation

Bi-level pressure support is becoming established as the main mode used for acute NIV, but the optimal settings remain to be determined. There is still a need for studies which compare this mode directly with pressure and volume controlled ventilators. The role of PAV in acute hypercapnic respiratory failure needs to be investigated. Comparisons of NIV with CPAP have only been done in heart failure. Different interfaces have not been compared in randomised controlled trials.

Indications

It is clear that NIV is beneficial when used at an early stage in COPD, but the exact indications need refinement. NIV needs to be compared with tracheal intubation in more severely acidotic patients. Randomised controlled trials are required in conditions other than COPD and cardiogenic pulmonary oedema.

Monitoring

The duration of NIV, target SpO_2 , adjustment of ventilator settings, and weaning from ventilatory support all require further investigation.

Long term NIV

The place of longer term domiciliary nocturnal NIV in COPD needs to be clarified.

ACKNOWLEDGEMENTS

The following reviewed these guidelines at various stages of their preparation: R Angus, Liverpool; S Bourke, Newcastle; C Bucknall, Glasgow; A Cohen, Intensive Care Society; J Gibson, Newcastle; E Glucksman, London; M Greenstone, Hull; D McAuley, Belfast; J Moxham, London; M Polkey, Royal College of Physicians, London; J Shneerson, Cambridge; A Simmonds, London; J Stradling, Oxford; J Wedzicha, London; A Woodcock, Manchester.

Funding: Meeting rooms and travel expenses were provided by the British Thoracic Society. No other funding was received for this project

Conflicts of interest: Craig Davidson has received an educational grant from Breas Medical. No other conflicts of interest were declared.

REFERENCES

- 1 Ellis E, Bye P, Brudere JW, *et al.* Treatment of respiratory failure during sleep in patients with neuromuscular disease: positive pressure ventilation through a nose mask. *Am Rev Respir Dis* 1987;**135**:523–4.
- 2 Kerby G, Mayer L, Pingleton SK. Nocturnal positive pressure ventilation via nasal mask. *Am Rev Respir Dis* 1987;**135**:738–40.
- 3 Plant PK, Owen JL, Elliott MW. One year period prevalence study of respiratory acidosis in acute exacerbations of COPD: implications for the provision of non-invasive ventilation and oxygen administration. *Thorax* 2000;**55**:550–4.
- 4 Department of Health. *Comprehensive critical care*. London: Department of Health, 2000.
- 5 Younes M. Proportional assist ventilation: a new approach to ventilatory support. *Am Rev Respir Dis* 1992;**145**:114–20.
- 6 Lofaso F, Brochard L, Hang T, *et al.* Home versus intensive care pressure support devices. Experimental and clinical comparison. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;**153**:1591–9.
- 7 Ferguson T, Gilmartin M. CO_2 rebreathing during BiPAP ventilatory assistance. *Am J Crit Care Med* 1995;**151**:1126–35.
- 8 Vitacca M, Rubini F, Foglio K, *et al.* Non-invasive modalities of positive pressure ventilation improve the outcome of acute exacerbations in COLD patients. *Intensive Care Med* 1993;**19**:450–5.
- 9 Girault C, Richard JC, Chevron V, *et al.* Comparative physiologic effects of noninvasive assist-control and pressure support ventilation in acute hypercapnic respiratory failure. *Chest* 1997;**111**:1639–48.
- 10 Schonhofer B, Sonneborn M, Haidl P, *et al.* Comparison of two different modes of noninvasive mechanical ventilation in chronic respiratory failure: volume versus pressure controlled devices. *Eur Respir J* 1997;**10**:184–91.
- 11 Leung P, Jubran A, Tobin MJ. Comparison of assisted ventilator modes on triggering, patient comfort and dyspnoea. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;**155**:1940–8.
- 12 Simonds AK. Equipment In: Simonds AK, ed. *Non-invasive respiratory support*. London: Chapman and Hall, 1996: 16–37.
- 13 Smith IE, Shneerson JM. A laboratory comparison of four positive pressure ventilators used in the home. *Eur Respir J* 1996;**9**:2410–5.
- 14 Amato MBP, Barbas CSV, Medeiros DM, *et al.* Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998;**338**:347–54.
- 15 Meecham Jones DJ, Paul EA, Grahame-Clarke C, *et al.* Nasal ventilation in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: effect of ventilator mode on arterial blood gas tensions. *Thorax* 1994;**49**:1222–4.
- 16 Elliott MW, Simonds AK. Nocturnal assisted ventilation using bilevel airway pressure: the effect of expiratory airway pressure. *Eur Respir J* 1995;**8**:436–40.
- 17 Appendini I, Patessio A, Zanaboni S, *et al.* Physiologic effects of positive end-expiratory pressure and mask pressure support during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;**149**:1069–76.
- 18 Nava S, Ambrosino N, Bruschi C, *et al.* Physiological effects of flow and pressure triggering during non-invasive mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997;**52**:249–54.
- 19 Bunburaphomg T, Imanaka H, Nishimura M, *et al.* Performance characteristics of bilevel pressure ventilators. A lung model study. *Chest* 1997;**111**:1050–60.
- 20 Nava S, Evangelisti I, Rampulla C, *et al.* Human and financial costs of non invasive mechanical ventilation in patients affected by COPD and acute respiratory failure. *Chest* 1997;**111**:1631–8.
- 21 Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, *et al.* Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;**151**:1799–806.
- 22 Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, *et al.* Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995;**333**:817–22.
- 23 Teschler H, Stampa J, Ragette R, *et al.* Effect of mouth leak on effectiveness of nasal bilevel ventilatory assistance and sleep architecture. *Eur Respir J* 1999;**14**:1251–7.
- 24 Edenborough FP, Wildman M, Morgan DW. Management of respiratory failure with ventilation via intranasal stents in cystic fibrosis. *Thorax* 2000;**55**:434–6.
- 25 Celikel T, Sungur M, Ceyhan B, *et al.* Comparison of noninvasive positive pressure ventilation with standard medical therapy in hypercapnic acute respiratory failure. *Chest* 1998;**114**:1636–42.
- 26 Martin TJ, Hovis JD, Costantino JP, *et al.* A randomized, prospective evaluation of noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;**161**:807–13.
- 27 Wood KA, Lewis L, Von Harz B, *et al.* The use of non-invasive positive pressure ventilation in the emergency department. *Chest* 1998;**113**:1339–46.
- 28 Barbe F, Togores B, Rubi M, *et al.* Noninvasive ventilatory support does not facilitate recovery from acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1996;**9**:1240–5.
- 29 Bott J, Carroll MP, Conway JH, *et al.* Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet* 1993;**341**:1555–7.
- 30 Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2000;**355**:1931–5.
- 31 Confalonieri M, Parigi P, Scartabellati A, *et al.* Noninvasive mechanical ventilation improves the immediate and long-term outcome of COPD patients with acute respiratory failure. *Eur Respir J* 1996;**9**:422–30.

- 32 Vitacca M, Clini E, Rubini F, *et al.* Non-invasive mechanical ventilation in severe chronic obstructive lung disease and acute respiratory failure: short-and long-term prognosis. *Intensive Care Med* 1996;**22**:94–100.
- 33 Goldberg P, Reissmann H, Maltais F, *et al.* Efficacy of noninvasive CPAP in COPD with acute respiratory failure. *Eur Respir J* 1995;**8**:1894–900.
- 34 de Lucas P, Tarancon C, Puente L, *et al.* Nasal continuous positive airway pressure in patients with COPD in acute respiratory failure. A study of the immediate effects. *Chest* 1993;**104**:1694–7.
- 35 Miro AM, Shivaram U, Hertig I. Continuous positive airway pressure in COPD patients in acute hypercapnic respiratory failure. *Chest* 1993;**103**:266–8.
- 36 Lim TK. Treatment of severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease with mask-applied continuous positive airway pressure. *Respirology* 1996;**1**:189–93.
- 37 Angus RM, Ahmed AA, Fenwick LJ, *et al.* Comparison of the acute effects on gas exchange of nasal ventilation and doxapram in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1996;**51**:1048–50 (published erratum *Thorax* 1997;**52**:204).
- 38 Mehta S, Jay G.D, Woolard RH, *et al.* Randomized, prospective trial of bilevel versus continuous positive airway pressure in acute pulmonary edema. *Crit Care Med* 1997;**25**:620–8.
- 39 Bersten AD, Holt AW, Vedig AE, *et al.* Treatment of severe cardiogenic pulmonary edema with continuous positive airway pressure delivered by face mask. *N Engl J Med* 1991;**325**:1825–30.
- 40 Lin M, Yang YF, Chiang HT, *et al.* Reappraisal of continuous positive airway pressure therapy in acute cardiogenic pulmonary edema. Short-term results and long-term follow-up. *Chest* 1995;**107**:1379–86.
- 41 Rasanen J, Heikkila J, Downs J, *et al.* Continuous positive airway pressure by face mask in acute cardiogenic pulmonary edema. *Am J Cardiol* 1985;**55**:296–300.
- 42 Pang D, Keenan SP, Cook DJ, *et al.* The effect of positive pressure airway support on mortality and the need for intubation in cardiogenic pulmonary edema: a systematic review. *Chest* 1998;**114**:1185–92.
- 43 Rusterholtz T, Kempf J, Berton C, *et al.* Noninvasive pressure support ventilation (NIPSV) with face mask in patients with acute cardiogenic pulmonary edema (ACPE). *Intensive Care Med* 1999;**25**:21–8.
- 44 Hoffmann B, Welte T. The use of noninvasive pressure support ventilation for severe respiratory insufficiency due to pulmonary oedema. *Intensive Care Med* 1999;**25**:15–20.
- 45 Patrick W, Webster K, Ludwig L, *et al.* Noninvasive positive-pressure ventilation in acute respiratory distress without prior chronic respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;**153**:1005–11.
- 46 Meduri GU, Turner RE, Abou-Shala N, *et al.* Noninvasive positive pressure ventilation via face mask. First-line intervention in patients with acute hypercapnic and hypoxemic respiratory failure. *Chest* 1996;**109**:179–93.
- 47 Newberry DL, Noblett KE, Kolhouse L. Noninvasive bilevel positive pressure ventilation in severe acute pulmonary edema. *Am J Emerg Med* 1995;**13**:479–82.
- 48 Lapinsky SE, Mount DB, Mackey D, *et al.* Management of acute respiratory failure due to pulmonary edema with nasal positive pressure support. *Chest* 1994;**105**:229–31.
- 49 Wysocki M, Tric L, Wolff MA, *et al.* Noninvasive pressure support ventilation in patients with acute respiratory failure. *Chest* 1993;**103**:907–13.
- 50 Meduri GU, Abou-Shala N, Fox RC, *et al.* Noninvasive face mask mechanical ventilation in patients with acute hypercapnic respiratory failure. *Chest* 1991;**100**:445–54.
- 51 Meduri GU, Conoscenti CC, Menashe P, *et al.* Noninvasive face mask ventilation in patients with acute respiratory failure. *Chest* 1989;**95**:865–70.
- 52 Masip J, Betbese AJ, Paez J, *et al.* Non-invasive pressure support ventilation versus conventional oxygen therapy in acute cardiogenic pulmonary oedema: a randomized trial. *Lancet* 2000;**356**:2126–32.
- 53 Sharon A, Shpirer I, Kaluski E, *et al.* High dose intravenous isosorbide-dinitrate is safer and better than BiPAP ventilation combined with conventional treatment for severe pulmonary edema. *J Am Coll Cardiol* 2000;**36**:832–7.
- 54 Elliott MW, Steven MH, Phillips GD, *et al.* Non-invasive mechanical ventilation for acute respiratory failure. *BMJ* 1990;**300**:358–60.
- 55 Simonds AK, Elliott MW. Outcome of domiciliary nasal intermittent positive pressure ventilation in restrictive and obstructive disorders. *Thorax* 1995;**50**:604–9.
- 56 Bott J, Boudouin SV, Moxham J. Nasal intermittent positive pressure ventilation in the treatment of respiratory failure in obstructive sleep apnoea. *Thorax* 1991;**46**:457–8.
- 57 Rennotte MT, Baele P, Aubert G, *et al.* Nasal continuous positive airway pressure in the perioperative management of patients with obstructive sleep apnea submitted to surgery. *Chest* 1995;**107**:367–74.
- 58 Shivaram U, Cash ME, Beal A. Nasal continuous positive airway pressure in decompensated hypercapnic respiratory failure as a complication of sleep apnoea. *Chest* 1993;**104**:770–4.
- 59 Bolliger CT, Van Eeden SF. Treatment of multiple rib fractures. Randomized controlled trial comparing ventilatory with nonventilatory management. *Chest* 1990;**97**:943–8.
- 60 Hurst JM, DeHaven CB, Branson RD. Use of CPAP mask as the sole mode of ventilatory support in trauma patients with mild to moderate respiratory insufficiency. *J Trauma* 1985;**25**:1065–8.
- 61 Linton DM, Potgieter PD. Conservative management of blunt chest trauma. *S Afr Med J* 1982;**61**:917–9.
- 62 Confalonieri M, Potena A, Carbone G, *et al.* Acute respiratory failure in patients with severe community-acquired pneumonia. A prospective randomized evaluation of noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;**160**:1585–91.
- 63 Brett A, Sinclair DG. Use of continuous positive airway pressure in the management of community acquired pneumonia. *Thorax* 1993;**48**:1280–1.
- 64 Prevedoros HP, Lee RP, Marriot D. CPAP, effective respiratory support in patients with AIDS-related *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Anaesth Intensive Care* 1991;**19**:561–6.
- 65 Gregg RW, Friedman BC, Williams JF, *et al.* Continuous positive airway pressure by face mask in *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Crit Care Med* 1990;**18**:21–4.
- 66 Kesten S, Rebuck AS. Nasal continuous positive airway pressure in *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Lancet* 1988;**iii**:1414–5.
- 67 Gachot B, Clair B, Wolff M, *et al.* Continuous positive airway pressure by face mask or mechanical ventilation in patients with human immunodeficiency virus infection and severe *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Intensive Care Med* 1992;**18**:155–9.
- 68 Miller RF, Semple SJ. Continuous positive airway pressure ventilation for respiratory failure associated with *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Respir Med* 1991;**85**:133–8.
- 69 Cowan MJ, Shelhamer JH, Levine SJ. Acute respiratory failure in the HIV-seropositive patient. *Crit Care Clin* 1997;**13**:523–52.
- 70 Delclaux C, L'Her E, Alberti C, *et al.* Treatment of acute hypoxemic nonhypercapnic respiratory insufficiency with continuous positive airway pressure delivered by a face mask: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;**284**:2352–60.
- 71 Meduri GU, Cook TR, Turner RE, *et al.* Noninvasive positive pressure ventilation in status asthmaticus. *Chest* 1996;**110**:767–74.
- 72 Hodson ME, Madden BP, Steven MH, *et al.* Non-invasive mechanical ventilation for cystic fibrosis patients—a potential bridge to transplantation. *Eur Respir J* 1991;**4**:524–7.
- 73 Rocker G, Mackenzie MG, Williams B, *et al.* Noninvasive positive pressure ventilation. Successful outcome in patients with acute lung injury/ARDS. *Chest* 1999;**115**:173–7.
- 74 Wysocki M, Tric L, Wolff MA, *et al.* Noninvasive pressure support ventilation in patients with acute respiratory failure. A randomized comparison with conventional therapy. *Chest* 1995;**107**:761–8.
- 75 Antonelli M, Conti G, Rocco M, *et al.* A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 1998;**339**:429–35.
- 76 Antonelli M, Conti G, Bui M, *et al.* Noninvasive ventilation for treatment of acute respiratory failure in patients undergoing solid organ transplantation: a randomized trial. *JAMA* 2000;**283**:235–41.
- 77 Hilbert G, Gruson D, Vargas F, *et al.* Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001;**344**:481–7.
- 78 Nava S, Ambrosino N, Clini E, *et al.* Noninvasive mechanical ventilation in the weaning of patients with respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998;**128**:721–8.
- 79 Girault C, Daudenthun I, Chevron V, *et al.* Non-invasive ventilation as a systematic extubation and weaning technique in acute-on-chronic respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;**160**:86–92.
- 80 Soo Hoo GW, Santiago S, Williams AJ. Nasal mechanical ventilation for hypercapnic respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease: determinants of success and failure. *Crit Care Med* 1994;**22**:1253–61.
- 81 Wysocki M, Tric L, Wolff MA, *et al.* Noninvasive pressure support ventilation in patients with acute respiratory failure. *Chest* 1993;**103**:907–13.
- 82 Ambrosino N, Foglio K, Rubini F, *et al.* Non-invasive mechanical ventilation in acute respiratory failure due to chronic obstructive airways disease: correlates for success. *Thorax* 1995;**50**:755–7.
- 83 Haworth CS, Dodd ME, Woodcock AA, *et al.* Pneumothorax in adults with cystic fibrosis dependent on nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV): a management dilemma. *Thorax* 2000;**55**:620–2.
- 84 Ahmed A, Fenwick L, Angus RM, *et al.* Nasal ventilation vs doxapram in the treatment of type II respiratory failure complicating chronic airflow obstruction. *Thorax* 1992;**47**:858.
- 85 Brochard L, Isabey D, Piquet J, *et al.* Reversal of acute exacerbations of chronic obstructive lung disease by inspiratory assistance with a face mask. *N Engl J Med* 1990;**323**:1523–30.
- 86 Meduri G, Fox R, Abou-Shala N, *et al.* Noninvasive mechanical ventilation via face mask in patients with acute respiratory failure who refused tracheal intubation. *Crit Care Med* 1994;**22**:1584–90.
- 87 Patrick W, Webster K. Noninvasive positive-pressure ventilation in acute respiratory distress without prior chronic respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;**153**:1005–11.
- 88 Conway J, Hitchcock R, Godfrey RC, *et al.* Nasal intermittent positive pressure ventilation in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a preliminary study. *Respir Med* 1993;**87**:387–94.
- 89 Benhamou D, Girault C, Faure C, *et al.* Nasal mask ventilation in acute respiratory failure: experience in elderly patients. *Chest* 1992;**102**:912–7.
- 90 Meyer T, Hill N. Noninvasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure. *Ann Intern Med* 1994;**120**:760–70.
- 91 Brown J, D Jones, Mikelsons C, *et al.* Using nasal intermittent positive pressure ventilation on a general respiratory ward. *J R Coll Physicians Lond* 1998;**32**:219–24.
- 92 Royal College of Physicians. *Oxygen therapy services guidelines*. London: Royal College of Physicians, 2000.

- 93 **Consensus Conference.** Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation: a consensus conference report. *Chest* 1999;**116**:521–34.
- 94 **Doherty MJ, Greenstone MA.** Survey of non invasive ventilation (NIPPV) in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the UK. *Thorax* 1998;**53**:863–6.
- 95 **Chevrolet JC, Joliet P, Abajo B, et al.** Nasal positive pressure ventilation in patients with acute respiratory failure. *Chest* 1991;**100**:775–82.
- 96 **Hilbert G, Gruson D, Vargas F, et al.** Noninvasive ventilation for acute respiratory failure. Quite low time consumption for nurses. *Eur Respir J* 2000;**16**:710–16.
- 97 **Medical Devices Agency.** *Medical device and equipment management for hospitals and community-based organizations.* MDA DB9801. London: Medical Devices Agency, 1998.

APPENDIX 1: SIGN grading

Levels of evidence

- 1++ High quality meta analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
- 1+ Well conducted meta analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
- 1– Meta analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
- 2++ High quality systematic reviews of case-control or cohort studies
High quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
- 2+ Well conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
- 2– Case-control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
- 3 Non-analytical studies, eg case reports, case series
- 4 Expert opinion

Grades of recommendation

- A** At least one meta analysis, systematic review, or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population, or
A body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
- B** A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results, or
Extrapolated evidence from studies rated 1++ or 1+
- C** A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results, or
Extrapolated evidence from studies rated 2++
- D** Evidence rated 3 or 4, or
Extrapolated evidence from studies rated 2+

APPENDIX 2: Audit record

AUDIT RECORD

Patient's name: _____

Hospital number: _____

Date of admission: _____

Q1 Sex: ☐ Male ☐ Female**Q2 Date of Birth:** ____ / ____ / ____**Q3 Diagnosis:**

- ☐ COPD ☐ Chest wall/neuromuscular
☐ Obesity/hypoventilation ☐ Other:
☐ Cardiogenic pulmonary oedema

Respiratory failure:

- ☐ Type 1 (hypoxaemic) ☐ Type 2 (hypercapnic)

Q4 Performance status:

- ☐ Normal activity without restriction
☐ Strenuous activity limited, can do light work
☐ Limited activity but capable of self care
☐ Limited activity, limited self care
☐ Confined to bed/chair, no self care
☐ No record

Q5 Focal consolidation on CXR:

- ☐ Yes ☐ No ☐ No record

Q6 Arterial/capillary blood gases:

FiO ₂ (% or l/min)	PaO ₂ (kPa or mmHg)	PaCO ₂ (kPa or mmHg)	pH (or H ⁺) (units or nmol/l)

(i) On admission/onset of respiratory failure

- ☐ No record _____

(ii) After 1-2 hours of NIV

- ☐ No record _____

(iii) After 4-6 hours of NIV

- ☐ No record _____

(iv) Pre-discharge

- ☐ No record _____

Q7 Recorded decision on action to be taken if NIV fails:

- ☐ Yes ☐ No

Q8 Place where NIV initiated:

- ☐ A&E ☐ Medical admissions unit
☐ HDU ☐ ICU ☐ Respiratory ward
☐ General medical ward ☐ Other:

Q9 Outcome of NIV:

- ☐ Success/improved
☐ Failure/no benefit
Tracheal intubation ☐ Yes ☐ No
Reasons for failure:
☐ Intolerance of mask ☐ Excessive secretions
☐ Nasal bridge erosions ☐ Other:

Q10 Complications of NIV:**Q11 FEV₁:**

- ☐ Not done _____ . _____ litres _____ % predicted

Q12 Outcome of admissions:

- ☐ Discharged from hospital without NIV
☐ Discharged from hospital with home NIV
☐ Died – likely cause of death respiratory
☐ Died – likely cause of death non-respiratory
☐ Other:

Q15 Length of stay: _____ days**Q16 Respiratory OPA arranged:**

- ☐ Yes ☐ No

European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome*

David Sweet^{1,**}, Giulio Bevilacqua², Virgilio Carnielli³, Gorm Greisen⁴, Richard Plavka⁵, Ola Didrik Saugstad⁶, Umberto Simeoni⁷, Christian P. Speer⁸, Adolf Valls-i-Soler⁹ and Henry Halliday¹⁰

¹ Regional Neonatal Unit, Royal Maternity Hospital, Belfast, Northern Ireland, UK

² Department of Gynecology, Obstetrics and Neonatology, University of Parma, via Gramsci 4, Parma, Italy

³ Department of Neonatology, University Polytechnic della Marche, University Hospital Ancona, Via Corridoni 11, Ancona, Italy

⁴ Department of Neonatology, 5024 Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, Copenhagen, Denmark

⁵ Department of Obstetrics and Gynecology, General Faculty Hospital and 1st Faculty of Medicine, Charles University, Prague. 18 Apolinarska Street, Prague, Czech Republic

⁶ Department of Pediatric Research, Rikshospitalet Medical Center, Faculty of Medicine, University of Oslo, Oslo, Norway

⁷ Service de Neonatologie, Hopital de La Conception, Assistance Publique – Hopitaux de Marseille, 147 boulevard Baille, Marseille, France

⁸ University Children's Hospital, Josef-Schneider-Str. 2, Wuerzburg, Germany

⁹ Department of Pediatrics, Neonatal Intensive Care Unit, Hospital de Cruces, University of Basque Country, Plaza de Cruces, Barakaldo, Spain

¹⁰ Queen's University Belfast, Royal Maternity Hospital, Grosvenor Road, Belfast, Northern Ireland, UK

Abstract

Despite recent advances in the perinatal management of neonatal respiratory distress syndrome (RDS), controversies still exist. We report the recommendations of a Euro-

*In co-operation with the Working Group on Prematurity of the World Association of Perinatal Medicine and endorsed by the European Association of Perinatal Medicine.

**Corresponding author:

Dr. David Sweet, MD, FRCPCH

Regional Neonatal Unit

Royal Maternity Hospital

Belfast BT12 6BB

Northern Ireland

UK

E-mail: david.sweet@royalhospitals.n-i.nhs.uk

pean panel of expert neonatologists who developed consensus guidelines after critical examination of the most up-to-date evidence in 2007. Strong evidence exists for the role of antenatal steroids in RDS prevention, but it is not clear if repeated courses are safe. Many practices involved in preterm neonatal stabilization at birth are not evidence based, including oxygen administration and positive pressure lung inflation, and they may at times be harmful. Surfactant replacement therapy is crucial in management of RDS but the best preparation, optimal dose and timing of administration at different gestations is not always clear. Respiratory support in the form of mechanical ventilation may also be life saving but can cause lung injury, and protocols should be directed to avoiding mechanical ventilation where possible by using nasal continuous positive airways pressure. For babies with RDS to have the best outcome, it is essential that they have optimal supportive care, including maintenance of a normal body temperature, proper fluid management, good nutritional support, management of the ductus arteriosus and support of the circulation to maintain adequate blood pressure.

Keywords: Continuous positive airways pressure; evidence based practice; mechanical ventilation; oxygen supplementation; patent ductus arteriosus; respiratory distress syndrome; surfactant therapy; thermoregulation.

Introduction

Respiratory distress syndrome (RDS) is a condition of pulmonary insufficiency that in its natural course commences at or shortly after birth and increases in severity over the first 2 days of life. If left untreated death can occur from progressive hypoxia and respiratory failure. In survivors resolution begins between 2 and 4 days. RDS is due to a lack of alveolar surfactant along with structural immaturity of the lung and it is mainly confined to preterm babies. Clinically RDS presents with early respiratory distress comprising cyanosis, grunting, retraction, and tachypnea. Respiratory failure may develop and is indicated by blood gas analysis. The diagnosis can be confirmed on chest X-ray with a classical "ground glass" appearance and air bronchograms. The Vermont Oxford Neonatal Network definition requires that babies have a $\text{PaO}_2 < 50 \text{ mm Hg}$ ($< 6.6 \text{ kPa}$) in room air, central cyanosis in room air or need for supplemental oxygen to maintain $\text{PaO}_2 > 50 \text{ mm Hg}$ ($> 6.6 \text{ kPa}$) as well as classical chest X-ray appearances.

The aim of management of RDS is to provide interventions that will maximize the number of survivors whilst minimizing potential adverse effects. Over the past 40 years many strategies and therapies for prevention and treatment of RDS have been developed and tested in clinical trials, many of which have now been subjected to systematic reviews. This document reports the findings of a panel of experts from Europe who have developed consensus guidelines after critical examination of the most up-to-date evidence in early 2007.

The levels of evidence and grades of recommendation used are shown in Table 1.

Prenatal care

Treatment for RDS should begin before birth involving pediatricians as part of the perinatal team. Preterm babies at risk of RDS should be born in centers where appropriate skills are available for stabilization and ongoing respiratory support, including intubation and mechanical ventilation. There is often prior warning of impending preterm delivery, allowing time for interventions to be considered including *in utero* (maternal) transfer where appropriate. Preterm delivery can be delayed by using antibiotics in the case of preterm, pre-labor rupture of the membranes [55], and tocolytic drugs can be used in the short-term to delay birth [5, 57, 58, 77] to allow safe transfer to a perinatal center and to enable prenatal corticosteroids to take effect. These are given to mothers to reduce the risk of neonatal death [relative risk (RR) 0.69; 95% confidence interval (CI) 0.58–0.81; NNT 20] and the use of a single course of prenatal corticosteroids does not appear to be associated with any significant maternal or fetal adverse effects [80]. Betamethasone is the corticosteroid of choice to enhance fetal lung maturity because of an associated reduced risk of cystic periventricular leukomalacia when compared with dexamethasone [9, 51]. The recommended regimen is two doses of 12 mg given intramus-

cularly 24 h apart [80]. Prenatal corticosteroid therapy is recommended in all pregnancies with threatened preterm labor below 35 weeks' gestation. Although a statistically significant reduction in rates of RDS in babies <28 weeks has not been demonstrated in clinical trials of prenatal corticosteroids, this is probably because of inadequate numbers of very immature babies included in the original studies [80]. Improved neurological outcome has been demonstrated for even the tiniest babies [10, 80]. The optimal treatment to delivery interval is more than 24 h and <7 days after the start of steroid treatment [80].

There is continuing controversy over the use of repeated courses of prenatal corticosteroids. Although there may be clinical benefits of giving a second course in cases where delivery has not occurred in terms of further reducing RDS [25], long-term follow up data are not yet available. In animal studies there are changes in brain myelination following repeated exposure to prenatal steroids [47, 113] and in a large cohort study a decrease in newborn head circumference has also been observed with increasing prenatal steroid exposure [36]. The most recent Cochrane systematic review does not recommend routine repeat courses of prenatal steroids [24].

Recommendations

1. Clinicians should offer a single course of prenatal betamethasone to all women at risk of preterm delivery (before 35 weeks' gestation) including threatened preterm labor, antepartum hemorrhage, preterm rupture of membranes or any condition requiring elective preterm delivery because this treatment is associated with significant reductions in the rates of RDS, neonatal death, intraventricular hemorrhage and necrotizing enterocolitis (**A**).
2. Erythromycin 500 mg 6 hourly should be given to mothers with preterm pre-labor rupture of the membranes as this reduces the risk of preterm delivery (**A**).
3. In preterm labor it is reasonable not to use tocolytic drugs as there is no clear evidence that they improve outcome. However, clinicians should consider their short-term use to allow completion of a course of prenatal corticosteroids and/or *in utero* transfer to a perinatal center (**A**).
4. Although there may be a benefit in terms of reducing RDS from giving a second course of prenatal steroids in cases where a first course has been given and delivery has not taken place no other clinically important benefits have been identified and no firm recommendation can be made (**A**).

Delivery room stabilization

Babies with surfactant deficiency have difficulty achieving adequate functional residual capacity and maintain-

Table 1 Grades of recommendation and levels of evidence.

Grade of recommendation	Level of evidence
A	At least one high quality meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) or a sufficiently powered high quality RCT directly applicable to the target population
B	Other meta-analyses of RCTs or a high quality systematic review of case-control studies or a low grade RCT but with a high probability that the relationship is causal
C	A well conducted case-control or cohort study with a low risk of confounding or bias
D	Evidence from case series, case reports or expert opinion

Modified from SIGN guidelines developer's handbook www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/

ing alveolar aeration. Traditionally many babies have been resuscitated with bag and mask ventilation, often using 100% oxygen [49], followed by early intubation for prophylactic surfactant administration, with subsequent manual ventilation with 100% oxygen. There is now evidence that resuscitation with 100% oxygen is associated with increased mortality in term and near-term newborn babies [84]. Pure oxygen may also be harmful to preterm infants [67, 106], with a 20% decrease in cerebral blood flow observed at 2 h of age and worse alveolar/arterial oxygen gradients in babies resuscitated with oxygen versus air [67]. In addition, it is also becoming clear that uncontrolled tidal volumes, either too large or too small, may also be detrimental to the immature lung [14, 50]. Delivery room continuous positive airways pressure (CPAP) has come into widespread use although it is not clear at present if this will reduce the need for subsequent surfactant treatment or mechanical ventilation [33, 41]. Pulse oximetry in the immediate newborn period provides useful information on heart rate during resuscitation and may help to avoid hyperoxic peaks [52]. During the transitional phase after birth, saturations should rise gradually from around 60 to 90% over 5 min [52]. Oximetry may identify babies outside of this range and help to guide inspired oxygen delivery. Clinical trial evidence from resuscitation of preterm babies is limited and therefore the recommendations are weak.

Recommendations

1. The lowest concentration of oxygen possible should be used during resuscitation, provided there is an adequate heart rate response ($>100/\text{min}$) as this reduces cerebral vasoconstriction **(B)** and may reduce mortality **(B)**.
2. Start resuscitation with CPAP of at least 5–6 cm water via mask or nasal prongs to stabilize the airway and establish functional residual volume **(D)**.
3. If positive pressure ventilation is needed for resuscitation, aim to avoid excessive tidal volumes by incorporating resuscitation devices which measure or limit the peak inspiratory pressure as this might reduce the risk of lung injury **(D)**.
4. Intubation should be reserved for babies who have not responded to positive pressure ventilation by mask or those requiring surfactant therapy **(D)**.
5. Pulse oximetry may be used to guide oxygen delivery during resuscitation, aiming to avoid hyperoxic peaks. It must be remembered that normal saturations during transition after birth may be between 50–80% **(D)**.

Surfactant therapy

Surfactant therapy has revolutionized neonatal respiratory care over the past two decades. Most aspects of its

use have been tested in multicenter randomized controlled trials, many of which have been subjected to meta-analyses. It is clear that surfactant therapy, whether given prophylactically [96], or as rescue therapy [97] to babies with or at risk of developing RDS reduces the risk of pneumothorax (pulmonary air leaks) and neonatal death. The trials have focused on determining the optimal dose, timing of dosing, the best method of administration and the best surfactant preparation.

Surfactant dosing and re-dosing

An experienced neonatal resuscitation/stabilization team is essential for surfactant administration. At least 100 mg/kg of phospholipid is required [112] but there is some evidence that 200 mg/kg may be better for treating established RDS [78]. Most clinical trials have used either bolus instillation or fairly rapid instillation over one minute and this appears to result in better distribution of surfactant [108]. Administration via a dual lumen endotracheal tube without disconnection from mechanical ventilation is also effective at reducing short-term side effects such as hypoxemia and bradycardia [108]. Surfactant therapy clearly works better the earlier in the course of RDS it is given [99]. Surfactant prophylaxis in babies of <31 weeks' gestation reduces mortality (RR 0.61; 95% CI 0.48–0.77; NNT 20) and pulmonary air leaks (RR 0.62; 95% CI 0.42–0.89; NNT 50) compared to later rescue surfactant, but may result in some babies being intubated and receiving therapy unnecessarily [99]. These trials were carried out in an era of low prenatal corticosteroid use and for this reason a lower gestation below which prophylactic surfactant can be recommended as a routine may be appropriate, perhaps <27 weeks. Attempts to predict the development of RDS in individual babies using the stable microbubble test may reduce unnecessary intubations, but this practice has not yet come into widespread use [34]. The aim is to treat all babies at risk of developing RDS as early as possible, and this will include babies deemed to be at very high risk who should receive prophylactic therapy in the delivery suite before the diagnosis is made. In babies who require surfactant, mechanical ventilation can also be avoided by the "INSURE" technique (intubate – surfactant – extubate to CPAP) and this method has been shown in randomized trials to reduce the need for mechanical ventilation [102]. The earlier in the course of RDS that surfactant is given the greater the chance of avoiding ventilation [111].

Following surfactant administration there may, after a variable period of time, be a need for a further dose of surfactant. In randomized trials it would appear that two doses are better than a single dose [95] and a study with poractant alfa (see below) showed that up to three doses compared to a single dose reduced mortality (13% vs. 21%) and pulmonary air leaks (9% vs. 18%) [100]. There are two approaches to repeat dosing, the first being rigid with further doses of surfactant being administered after a set time period and the second being more flexible,

with repeat dosing occurring at the pediatricians' discretion. The latter is the more common approach. One study suggests that repeat surfactant may be given with a high threshold and this reduces the need for re-treatment without adversely affecting outcome [53], and there are pharmacokinetic data to support this approach [112]. Surfactant therapy beyond the first week of life results in acute responses only with no evidence of any difference in long-term outcome [76].

Surfactant preparations

There are several different types of surfactant preparation licensed for use in neonates with RDS including synthetic (protein-free) and natural (derived from animal lungs) surfactants (see Table 2). Studies have compared colfosceril palmitate with calfactant and beractant, and pumactant with poractant alfa. Natural surfactants are better than synthetic preparations with a meta-analysis of randomized controlled trials showing both a significant reduction in pulmonary air leak (RR 0.63; 95% CI 0.53–0.75; NNT 25) and reduced mortality (RR 0.86; 95% CI 0.76–0.98; NNT 50) [98]. Natural surfactants are therefore the treatment of choice. Trials comparing the natural bovine surfactants calfactant and beractant showed no difference in outcome when given prophylactically or as rescue therapy [15, 16]. Trials comparing the porcine derived poractant alfa and the bovine derived beractant as rescue therapy individually show more rapid improvements in oxygenation with the former and a trend towards reduced mortality in each trial [78, 101]. Overall there may be a survival advantage (RR 0.29; 95% CI 0.10–0.79; NNT 14) with poractant alfa when a 200 mg/kg dose is compared with 100 mg/kg of beractant to treat established RDS [42]. Comparisons have been made between the new synthetic surfactant, lucinactant and colfosceril palmitate and beractant [72], and lucinactant

and poractant alfa [92]. This surfactant is not yet licensed to treat RDS in the newborn.

Recommendations

1. Babies with or at high risk of RDS should be given surfactant as this reduces mortality and pulmonary air leak (**A**).
2. Prophylaxis (within 15 min of birth) should be given to almost all babies under 27 weeks' gestation. Prophylaxis should be considered for babies over 26 weeks but <30 weeks' gestation if intubation is required in the delivery suite or if the mother has not received prenatal corticosteroids (**A**).
3. Early rescue surfactant should be given to untreated babies if there is evidence of RDS such as increasing requirement for oxygen (**A**). Individual units need to develop protocols for when to intervene as RDS progresses (**D**).
4. A second, and sometimes a third dose of surfactant should be administered if there is ongoing evidence of RDS such as a persistent oxygen requirement and need for mechanical ventilation or if over 50% oxygen is needed on CPAP at 6 cm H₂O as this reduces pneumothorax and probably also mortality (**A**).
5. For babies on CPAP a second dose of surfactant should be given if they are determined to need mechanical ventilation (**D**).
6. Natural surfactants should be used in preference to synthetic as they reduce pulmonary air leaks and mortality (**A**). Of the natural surfactants the bovine products beractant and calfactant seem similar in their efficacy but poractant alfa in a dose of 200 mg/kg for rescue therapy leads to improved survival compared to beractant (**B**).
7. Where possible, duration of mechanical ventilation should be shortened by immediate (or early) extu-

Table 2 Surfactant preparations 2007.

Generic name	Trade name	Source	Producer	Dose (volume)
Pumactant	ALEC®	Synthetic	Britannia (UK)	No longer manufactured
Bovactant	Alveofact®	Bovine	Lyomark (Germany)	50 mg/kg/dose (1.2 mL/kg)
BLES	BLES®	Bovine	BLES Biochemicals (Canada)	135 mg/kg/dose (5 mL/kg)*
Poractant alfa	Curosurf®	Porcine	Chiesi Farmaceutici (Italy)	100–200 mg/kg/dose (1.25–2.5 mL/kg)
Colfosceril palmitate	Exosurf®	Synthetic	GlaxoSmithKline (USA)	64 mg/kg/dose (5 mL/kg)*
Calfactant	Infasurf®	Bovine	ONY Inc. (USA)	105 mg/kg/dose (3 mL/kg)
Surfactant-TA	Surfacten®	Bovine	Tokyo Tanabe (Japan)	100 mg/kg/dose (3.3 mL/kg)*
Lucinactant	Surfaxin®	Synthetic	Discovery Labs (USA)	Not licensed
Beractant	Survanta®	Bovine	Ross Labs (USA)	100 mg/kg/dose (4 mL/kg)

*Not available in Europe.

bation to CPAP following surfactant administration provided the baby is otherwise stable (**B**).

Oxygen supplementation beyond stabilization

There is currently no firm evidence to guide optimal oxygen saturation targeting during the acute management of RDS. Studies in more mature babies requiring resuscitation suggest that recovery is quicker when using air compared with 100% oxygen [82] with less evidence of oxidative stress [110] and no difference in long-term outcome [106]. Beyond the neonatal period data suggest that oxygen saturation targets in preterm babies receiving supplemental oxygen should be maintained below 93% and not exceed 95% in order to prevent retinopathy of prematurity (ROP) and bronchopulmonary dysplasia (BPD) [6, 84]. Large studies to determine the potential beneficial effects of reduction of progression of ROP by targeting higher saturations failed to show any improved ophthalmological outcome, however, the babies in higher oxygen had more respiratory symptoms and an increased incidence of chronic oxygen dependency [64, 105]. It seems logical to avoid excess oxygen exposure at any time as there is no reason to believe that babies within the first few days after birth tolerate hyperoxia better than later in their course. There are also data to suggest that fluctuations in oxygen saturation can also be harmful being associated with an increased incidence of ROP [20, 26]. After using natural surfactant a hyperoxic peak may occur and this is associated with an increase in grades I and II intraventricular hemorrhage [21].

Antioxidants such as vitamins A and E and the enzyme superoxide dismutase have been administered to babies at risk of developing BPD in an attempt to reduce oxygen-free radical-induced lung inflammation. So far only vitamin A has shown promise, with a modest but statistically significant reduction in BPD in babies treated with intramuscular vitamin A compared with controls [27].

Recommendations

1. In babies receiving oxygen, saturation should be maintained at all times below 95% as this may reduce ROP and BPD (**D**).
2. After giving surfactant, avoid a hyperoxic peak by rapid reduction in FiO_2 as this is associated with grade I and II IVH (**C**).
3. Consider giving intramuscular vitamin A as this reduces BPD although it requires thrice weekly intramuscular injections for 4 weeks (**A**).

The role of CPAP in the management of RDS

Continuous positive airways pressure (CPAP) is often used as a substitute for mechanical ventilation to provide

respiratory support for babies with RDS, despite the lack of data from recent randomized trials to show its effectiveness in this population [104]. Mechanical ventilation is harmful to immature lungs and should be avoided if possible. CPAP reduces the need for re-intubation if applied following extubation from mechanical ventilation and at least 5 cm water pressure appears to be needed to achieve this [28]. There is no good evidence that use of CPAP will prevent surfactant deficiency but babies with mild RDS are often managed on CPAP without receiving surfactant treatment [81]. The earlier CPAP is applied, the greater the chance of avoiding mechanical ventilation (RR 0.55; 95% CI 0.32–0.96; NNT 6) [46]. There is no evidence to date of any differences in long-term outcomes among the various devices used to provide nasal CPAP [63], however, studies have shown that short binasal prongs are better than a single prong at reducing the need for re-intubation (RR 0.59; CI 0.41–0.85; NNT 5) [29]. Recently, devices such as the infant flow driver have been developed with the technology to provide a background of synchronized nasal ventilation. Small trials in babies with apnea have been promising with reduced extubation failure rates in babies on nasal back-up breaths [62]. Small studies in babies with RDS have shown decreased work of breathing on nasal ventilation compared with CPAP alone [3] but no long-term follow up data are available and larger studies are needed.

Recommendations

1. CPAP should be initiated in all babies at risk of RDS, such as those <30 weeks' gestation who are not receiving mechanical ventilation, until their clinical status can be assessed (**D**).
2. The use of CPAP with early rescue surfactant should be considered in babies with RDS in order to reduce the need for mechanical ventilation (**A**).
3. Short binasal prongs, such as those in the flow driver system, should be used rather than a single prong as they reduce the need for intubation (**C**) and a pressure of at least 6 cm water should be applied as this reduces the need for re-intubation in babies recently extubated (**A**).

Mechanical ventilation strategies

The aim of mechanical ventilation (MV) is to provide acceptable blood gases with minimum risks of lung injury, hemodynamic impairment and other adverse events such as hypocapnia associated with neurological impairment. Before surfactant became available MV was shown to reduce death from RDS [44]. MV can be provided as intermittent positive pressure ventilation (IPPV) or high frequency oscillatory ventilation (HFOV) [45]. The principle of MV is to stabilize the lung after recruitment to opti-

mal lung volume with adequate positive end-expiratory pressure (PEEP) or continuing distending pressure (CDP) on HFOV to keep the lung open during the whole respiratory cycle. Treatment of RDS with MV can be divided into four phases: recruitment, stabilization, recovery and weaning. For recruitment PEEP and peak inspiratory pressure (PIP), or CDP on HFOV are crucial. The stabilization should be achieved on the more compliant expiratory limb of the lung pressure-volume hysteresis curve. Once stabilized on MV, babies with RDS should be aggressively weaned towards extubation provided it is clinically safe and they have acceptable blood gases. Hypocapnia should be avoided wherever possible as this is associated with increased risks of BPD and periventricular leukomalacia [30, 39]. Extubation may be successful from 6–7 cm H₂O of mean airway pressure on conventional modes and from 8–9 cm H₂O of CDP on HFOV, even in tiny babies. Extubation to nasal CPAP reduces the risk of re-intubation (RR 0.62; 95% CI 0.49–0.77; NNT 6) [28].

All types of MV are potentially injurious to the lung. A strategy for minimizing lung injury is to optimize lung volume whilst avoiding excessive tidal volumes and atelectasis. Previously it was believed that this could best be achieved with HFOV, however, with the introduction of lung protective, low tidal volume conventional ventilation some of the benefits of HFOV over conventional ventilation as regards lowering the incidence of BPD have been attenuated [17]. Strategy and technique are more important than mode of ventilation and the method that is most successful in your own unit should be employed [7, 23, 30]. HFOV may be useful as a rescue therapy in babies with severe respiratory failure on IPPV [37]. Rescue HFOV reduces new pulmonary air leaks (RR 0.73; 95% CI 0.55–0.96; NNT 6) but there are still concerns about increased risks of intraventricular hemorrhage (RR 1.77; 95% CI 1.06–2.96; NNH 6) in preterm babies [13]. The effect of surfactant is to improve compliance and therefore lung volumes. Over-distension should be considered if a baby is deteriorating on MV following surfactant administration. Lung injury in the short-term can lead to air leak such as pneumothorax or pulmonary interstitial emphysema and in the longer term can result in BPD.

Many newer types of MV are now available, incorporating flow sensors that can accurately detect breathing efforts and measure inspiratory and expiratory gas volumes. Most of these newer ventilator modes have been studied in small trials. Targeted tidal volume ventilation may be useful in avoiding injurious over-distension and reduce hypocapnia episodes, but there are no long-term follow-up data as yet to support its routine use [56, 70]. Patient triggered, or synchronized ventilation can shorten the duration of MV during the weaning process in very tiny babies, however, there is no evidence of any long-term benefit in terms of survival or reduction in BPD [38]. Tolerating higher PaCO₂ levels during weaning has also

been attempted to facilitate earlier extubation, although there are insufficient data to date to support this approach [114]. Caffeine therapy may facilitate successful extubation and reduce BPD, however, long-term follow up data are needed to determine the safety of this therapy [86]. Inhaled nitric oxide has also been administered to preterm babies in an attempt to reduce ventilation-perfusion mismatching and decrease pulmonary inflammation, but there is no clear evidence to date that this leads to improved outcomes or a reduced risk of BPD [8, 59, 109].

Recommendations

1. Mechanical ventilation (MV) should be used to support babies with respiratory failure as this improves survival (**A**).
2. All modes of MV can induce lung injury and should be limited to the shortest possible duration provided there is a reasonable chance of successful extubation (**D**).
3. Avoid hypocapnia, wherever possible, as this is associated with increased risks of BPD and periventricular leukomalacia (**B**).
4. Following extubation, babies should be put on nasal CPAP as this reduces the need for re-intubation (**A**).

Prophylactic treatment for sepsis

Early-onset group B streptococcal (GBS) disease is the most frequent cause of serious infection in the newborn period [18]. In women who are known to be colonized with GBS the risk of early onset sepsis can be reduced by administration of intrapartum antibiotic prophylaxis (RR 0.12; 95% CI 0.03–0.44; NNT 20) [93]. Early onset GBS sepsis is relatively rare, affecting up to 1:1000 births, however, in preterm babies up to 30% of cases will die and there is a high proportion of adverse neurological sequelae in survivors, particularly those with meningitis. Prematurity, amongst other risk factors, increases the likelihood that GBS is present and the symptoms of early onset GBS pneumonia closely mimic RDS. For this reason it is considered good practice to screen all babies with RDS by performing blood cultures as well as looking for other evidence of sepsis such as neutropenia, thrombocytopenia or an elevated C-reactive protein. Treatment with antibiotics against GBS should be initiated in all babies with RDS until sepsis has been excluded, usually by a negative blood culture after 48 h.

Recommendation

1. Babies with RDS should routinely have blood cultures performed before starting treatment with intravenous penicillin or ampicillin (**D**). This may reduce

death from early onset GBS although data to support this approach are not available from randomized controlled trials.

Supportive care

For babies with RDS to have the best outcome, it is essential that they have optimal supportive care, including maintenance of a normal body temperature, proper fluid management, good nutritional support, management of the ductus arteriosus and support of the circulation to maintain adequate blood pressure.

Temperature control

Traditional methods used to maintain body temperature in term newborns are ineffective in immature babies [22], so use of additional warming techniques are recommended. Immediately after birth all efforts should be made to reduce heat loss to prevent hypothermia since this improves survival [89]. Hypothermia can be prevented by wrapping and drying the baby with pre-warmed blankets, removing wet blankets, keeping the baby away from cold sources and by the use of servo-controlled radiant warmers [1]. Use of a polyethylene bag or wrap will reduce hypothermia during care in the delivery room and transfer to the NICU in infants <28 weeks and it might reduce hospital death rate, although it is not clear what the risks of hyperthermia are with this technique and there are no long-term follow up studies [69]. Radiant warmers can be used for accessibility in the NICU, however, in comparison with incubators, increased insensible water losses occur even if a heat shield is used and the duration of their use should be kept to a minimum [35]. In preterm babies in incubators the use of a servo-controlled temperature at 36°C decreases neonatal mortality [91].

Recommendations

1. Axillary temperature should be maintained at 36.1–37°C and abdominal skin temperature at 36–36.5°C [4] (C).

Fluid and nutritional management

Current evidence from randomized controlled trials is insufficient to conclude that fluid and electrolyte therapy plays a major role in the pathogenesis of RDS and BPD [65]. Extracellular water and sodium contraction during the first postnatal days is likely to be physiological and daily weighing is useful to help guide fluid management. There is little evidence that restriction of fluid intake has a positive effect although increasing fluid intake may be deleterious with increased incidence of persistent ductus

arteriosus (PDA), BPD and necrotizing enterocolitis (NEC) [11]. Most babies should be started on intravenous fluids of 70–80 mL/kg/day [87]. Sodium intake should initially be restricted, then initiated after the onset of diuresis [43]. There is no evidence to support the use of diuretics in RDS [19].

Early nutrition is an important part of the overall care plan for babies with RDS. Initially, enteral feeding might not be possible or desirable, so nutrients should be given as parenteral nutrition (PN) to provide enough energy and amino acids to prevent a negative balance and to promote early growth by increasing protein synthesis and nitrogen retention [2, 79, 90]. Traditionally, nutrients are introduced slowly but a recent study has shown that full nutrition requirements for glucose, amino acids and lipids can be safely provided to preterm infants from the first hour after birth [48]. Early randomized trials showed that PN improved survival by 40% in babies of 28–30 weeks' gestation with RDS and it is associated with a shorter hospital stay [40, 68]. Whether or not enteral feeding is safe when there are hemodynamic upsets such as hypotension, PDA and indomethacin therapy is unknown but RDS itself is not a contraindication to feeding and small volumes of breast milk may be given to babies provided they are clinically stable, even if there is an umbilical catheter *in situ* [54]. As early as possible, minimal enteral or "trophic" feeding using breast milk should be provided to enhance maturation and function of the gastrointestinal tract, to decrease intolerance and time to full enteral feeds, increase weight gain and shorten hospitalization [12, 66, 71]. A Cochrane review shows no statistically significant increase in the risk of NEC with trophic feeding [107].

Recommendations

1. Most babies should be started on intravenous fluids of 70–80 mL/kg/day while being kept in >80% ambient moisture in the incubator (D).
2. Fluid and electrolyte therapy should be tailored individually in preterm infants, allowing a 2.5–4% daily weight loss (15% total), rather than imposing a fixed daily progression (D).
3. Sodium intake should be restricted over the first few days of life and initiated after the onset of diuresis with careful monitoring of fluid balance and electrolyte levels (B).
4. There should be early introduction of protein, calories and lipids in PN as this improves survival (A).
5. Minimal enteral feeding should be started in stable babies with RDS as this will shorten duration of hospitalization (B).

Maintenance of blood pressure

Arterial hypotension has been associated with increased morbidity and mortality in preterm infants. However, there

is little evidence that the treatment of arterial hypotension improves clinical outcome. There is a lack of data to determine what normal acceptable blood pressure values should be [32, 88] but many clinicians as a guide aim to maintain the mean arterial pressure above the gestational age in weeks. In the preterm newborn, systemic blood pressure and cardiac output are not closely correlated [60], and it is cardiac output and tissue perfusion that are probably the most important determinants of outcome. Cardiac output is technically difficult to measure ultrasonographically because of the presence of ductal shunts. To an extent normal tissue perfusion can be determined clinically by adequate urine output and absence of significant metabolic acidosis.

Hypotension during the acute phase of RDS is only rarely related to hypovolemia, and volume expansion should be limited to 10–20 mL/kg [75]. Administration of colloids is associated with increased mortality and oxygen dependency and crystalloids should be used in preference when hypovolemia is suspected [94]. Dopamine is better than dobutamine to treat hypotension in preterm infants in terms of short-term outcome [103], but dobutamine may be a more rational choice if the cause of hypotension is myocardial failure. Hydrocortisone may be used for treatment of hypotension after conventional treatment has failed [73] but there may be an increased risk of intestinal perforation especially if indomethacin has been used concomitantly.

Recommendations

1. Treatment of arterial hypotension is recommended when it is accompanied by evidence of poor tissue perfusion (**C**).
2. Doppler-ultrasound assessment of systemic hemodynamics should be used when possible to determine the mechanisms responsible for hypotension and to guide treatment (**D**).
3. In the absence of cardiac ultrasound, volume expansion with 10 mL/kg 0.9% saline should be used as first line treatment of hypotension to exclude hypovolemia (**D**).
4. Dopamine (2–20 µg/kg/min) rather than dobutamine should be used if volume expansion fails to satisfactorily improve blood pressure (**B**).
5. Dobutamine (5–10 µg/kg/min) or epinephrine (0.01–1 µg/kg/min) infusions may be used in addition, if maximum dose dopamine fails to satisfactorily improve blood pressure (**D**).
6. Hydrocortisone (1 mg/kg 8 hourly) should be used in cases of refractory hypotension where conventional therapy has failed (**B**).

Management of persistent ductus arteriosus

Persistent ductus arteriosus (PDA) may provide clinical problems for very preterm babies with RDS. Prophylactic

indomethacin will reduce PDA and IVH but there is no difference in long-term outcome [61, 85]. Alternatively, indomethacin or ibuprofen may be used when there are early signs of PDA such as hypotension with wide pulse pressures. The efficacy of indomethacin and ibuprofen for treatment of established PDA is equivalent although ibuprofen is associated with a lower rate of renal adverse effects [74]. At present there is insufficient evidence of either short-term benefit or improved long-term outcomes when treating PDA with either indomethacin or ibuprofen or surgical ligation. Pharmacological or surgical treatment of presymptomatic or symptomatic PDA must be based on individual assessment of clinical signs and echocardiographic findings suggesting poor tolerance of PDA.

Recommendations

1. Indomethacin prophylaxis reduces PDA and severe IVH but there is no evidence of differences in long-term outcome, therefore firm recommendations cannot be made (**A**).
2. If a decision is made to attempt therapeutic closure of the PDA then indomethacin or ibuprofen have been shown to be equally efficacious (**B**).

Summary of recommendations

Preterm babies at risk of RDS should be born in centers where appropriate care, including mechanical ventilation, is available. If possible, birth should be delayed to allow the maximum benefit of prenatal corticosteroid therapy. At birth, resuscitate gently, avoiding excessive tidal volumes and exposure to 100% O₂ if possible, provided there is an adequate heart rate response (> 100/min). For extremely preterm infants, consider intubation in delivery suite for prophylactic surfactant administration. For more mature babies, CPAP should be initiated early, and early rescue surfactant administered if signs of RDS develop. Natural surfactants should be used and given as early as possible in the course of RDS. More mature babies can often be extubated to CPAP immediately following surfactant, and a judgment needs to be made if an individual baby will tolerate this. For those who require mechanical ventilation, aim to ventilate for as short a time as possible, aiming to avoid hyperoxia and hypocapnia. Repeat doses of surfactant may be required if there is ongoing evidence of RDS. Following extubation, babies should be maintained on CPAP until it is clear that they are stable.

Whilst managing RDS good supportive care is also essential. Antibiotics should be initiated until sepsis has been ruled out. Body temperature should be maintained in the normal range at all times and careful fluid balance with nutritional support, initially in the form of parenteral nutrition, should be instigated. Blood pressure should be

monitored regularly, aiming to maintain normal tissue perfusion, if necessary using inotropes and consideration should be given to whether pharmacological closure of the ductus arteriosus is indicated.

Conflict of interest

A European panel of experts was convened by Chiesi Farmaceutici, Parma, Italy to develop evidence based guidelines on the management of RDS. The process was supported by an educational grant and members of the panel received honoraria for their contributions. The guidelines were prepared using evidence based methodology as summarized in Table 1 and the pharmaceutical company had no editorial input. Ola Didrik Saugstad is a member of Chiesi Farmaceutici Advisory Board.

References

- [1] 2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Part 13: Neonatal Resuscitation Guidelines. *Circulation*. 2005;112:IV-188–95.
- [2] Adamkin DH, McClead RE Jr, Desai NS, McCulloch KM, Marchildon MB. Comparison of two neonatal intravenous amino acid formulations in preterm infants: a multicenter study. *J Perinatol*. 1991;11:375–82.
- [3] Aghai ZH, Saslow JG, Nakhla T, et al. Synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation (SNIPPV) decreases work of breathing (WOB) in premature infants with respiratory distress syndrome (RDS) compared to nasal continuous positive airway pressure (NCPAP). *Pediatr Pulmonol*. 2006;41(9):875–81.
- [4] American Academy of Pediatrics/American College of Obstetrics and Gynecology. Guidelines for Perinatal Care. 5th ed. 2002. ISBN: 0-915473-89-5.
- [5] Anotayanonth S, Subhedar NV, Garner P, et al. Beta-mimetics for inhibiting preterm labor. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(4):CD004352.
- [6] Askie LM, Henderson-Smart DJ, Irwig L, et al. Oxygen-saturation targets and outcomes in extremely preterm infants. *N Engl J Med*. 2003;349(10):959–67.
- [7] Attar MA, Donn SM. Mechanisms of ventilator-induced lung injury in premature infants. *Semin Neonatol*. 2002;7(5):353–60.
- [8] Barrington KJ, Finer NN. Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(1):CD000509.
- [9] Baud O, Foix-L'Hélias L, Kaminski M, et al. Antenatal glucocorticoid treatment and cystic periventricular leukomalacia in very premature infants. *N Engl J Med*. 1999;341:1190–6.
- [10] Baud O, Zupan V, Lacaze-Masmonteil T, et al. The relationships between antenatal management, the cause of delivery and neonatal outcome in a large cohort of very preterm singleton infants. *Br J Obstet Gynaecol*. 2000;107:877–84.
- [11] Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(3):CD000503.
- [12] Berseth CL, Nordyke CK, Valdes MG, Furlow BL, Go VL. Responses of gastrointestinal peptides and motor activity to milk and water feedings in preterm and term infants. *Pediatr Res*. 1992;31:587–90.
- [13] Bhuta T, Henderson-Smart DJ. Rescue high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000438.
- [14] Bjorklund LJ, Ingimarsson J, Curstedt T, et al. Manual ventilation with a few large breaths at birth compromises the therapeutic effect of subsequent surfactant replacement in immature lambs. *Pediatr Res*. 1997;42(3):348–55.
- [15] Bloom BT, Kattwinkel J, Hall RT, et al. Comparison of Infasurf (calf lung surfactant extract) to Survanta (Beractant) in the treatment and prevention of respiratory distress syndrome. *Pediatrics*. 1997;100(1):31–8.
- [16] Bloom BT, Clark RH, Infasurf Survanta Clinical Trial Group. Comparison of Infasurf (calfactant) and Survanta (beractant) in the prevention and treatment of respiratory distress syndrome. *Pediatrics*. 2005;116:392–9.
- [17] Bollen CW, Uiterwaal C, Van Vught AJ. Cumulative meta analysis of high frequency versus conventional ventilation in premature neonates. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:1150–55.
- [18] Boyer KM, Gotoff SP. Antimicrobial prophylaxis of neonatal group B streptococcal sepsis. *Clin Perinatol*. 1988;15:831–50.
- [19] Brion LP, Soll RF. Diuretics for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(2):CD001454.
- [20] Chow LC, Wright KW, Sola A, Oxygen Administration Study Group. Can changes in clinical practice decrease the incidence of severe retinopathy of prematurity in very low birth weight infants? *Pediatrics*. 2003;111(2):339–45.
- [21] Collaborative European Multicentre Study Group. Factors influencing the clinical response to surfactant replacement therapy in babies with severe respiratory distress syndrome. *Eur J Pediatr*. 1991;150:433–9.
- [22] Costeloe K, Hennessy E, Gibson AT, Marlow N, Wilkinson AR. The EPICure study: outcomes to discharge from hospital for infants born at the threshold of viability. *Pediatrics*. 2000;106:659–71.
- [23] Courtney S, Durand D, Asselin J, et al. Neonatal Ventilation Study Group. High-frequency oscillatory ventilation versus conventional mechanical ventilation for very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med*. 2002;347(9):643–52.
- [24] Crowther CA, Harding J. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3):CD003935.
- [25] Crowther CA, Haslam RR, Hiller JE, Doyle LW, Robinson JS, Australasian Collaborative Trial of Repeat Doses of Steroids (ACTORDS) Study Group. Neonatal respiratory distress syndrome after repeat exposure to antenatal corticosteroids: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2006;367(9526):1913–9.
- [26] Cunningham S, Fleck BW, Elton RA, McIntosh N. Transcutaneous oxygen levels in retinopathy of prematurity. *Lancet*. 1995;346(8988):1464–5.

- [27] Darlow BA, Graham PJ. Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in very low birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(4):CD000501.
- [28] Davis PG, Henderson-Smart DJ. Nasal continuous positive airways pressure immediately after extubation for preventing morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(2):CD000143.
- [29] de Paoli AG, Davis PG, Faber B, Morley CJ. Devices and pressure sources for administration of nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) in preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(3):CD002977.
- [30] Ehler CA, Truog WE, Thibeault DW, et al. Hyperoxia and tidal volume: independent and combined effects on neonatal pulmonary inflammation. *Biol Neonate.* 2006; 90(2):89–97.
- [31] Erickson SJ, Grauaug A, Gurrin L, et al. Hypocarbica in the ventilated preterm infant and its effect on intraventricular haemorrhage and bronchopulmonary dysplasia. *J Paediatr Child Health.* 2002;38(6):560–2.
- [32] Fanaroff JM, Fanaroff AA. Blood pressure disorders in the neonate: hypotension and hypertension. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2006;11(3):174–81.
- [33] Finer NN, Carlo WA, Duara S, et al. Delivery room continuous positive airway pressure/positive end-expiratory pressure in extremely low birth weight infants: a feasibility trial. *Pediatrics.* 2004;114(3):651–7.
- [34] Fiori HH, Fritscher CC, Fiori RM. Selective surfactant prophylaxis in preterm infants born at < or =31 weeks' gestation using the stable microbubble test in gastric aspirates. *J Perinat Med.* 2006;34(1):66–70.
- [35] Flenady VJ, Woodgate PG. Radiant warmers versus incubators for regulating body temperature in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(4):CD000435.
- [36] French NP, Hagan R, Evans SF, et al. Repeated antenatal corticosteroids: size at birth and subsequent development. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180(1 Pt 1):114–21.
- [37] Gerstmann DR, Minton SD, Stoddard RA, et al. The PRO-VO multicenter early high-frequency oscillatory ventilation trial: improved pulmonary and clinical outcome in respiratory distress syndrome. *Pediatrics.* 1996;98:1044–57.
- [38] Greenough A, Milner AD, Dimitriou G. Synchronized mechanical ventilation for respiratory support in newborn. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(4):CD000456.
- [39] Greisen G, Vannucci RC. Is periventricular leucomalacia a result of hypoxic-ischaemic injury? Hypocapnia and the preterm brain. *Biol Neonate.* 2001;79:194–200.
- [40] Gunn T, Reaman G, Outerbridge F, Colle E. Peripheral total parenteral nutrition for premature infants with respiratory distress syndrome: a controlled study. *J Pediatr.* 1978;92:608–13.
- [41] Halamek LP, Morley C. Continuous positive airway pressure during neonatal resuscitation. *Clin Perinatol.* 2006; 33(1):83–98.
- [42] Halliday HL. History of surfactant from 1980. *Biol Neonate.* 2005;87(4):317–22. Epub 2005 Jun 1.
- [43] Hartnoll G, Betremieux P, Modi N. Randomized controlled trial of postnatal sodium supplementation on body composition in 25–30 week gestational age infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2000;82(1):F24–8.
- [44] Henderson-Smart DJ, Wilkinson A, Raynes-Greenow CH. Mechanical ventilation for newborn infants with respiratory failure due to pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(4):CD002770.
- [45] Henderson-Smart DJ, Bhuta T, Cools F, et al. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(1):CD000104.
- [46] Ho JJ, Henderson-Smart DJ, Davis PG. Early versus delayed initiation of continuous distending pressure for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(2):CD002975.
- [47] Huang WL, Harper CG, Evans SF, et al. Repeated prenatal corticosteroid administration delays myelination of the corpus callosum in fetal sheep. *Int J Dev Neurosci.* 2001;19(4):415–25.
- [48] Ibrahim HM, Jeroudi MA, Baier RJ, Dhanieddy R, Krouskop RW. Aggressive early total parenteral nutrition in low-birth-weight infants. *J Perinatol.* 2004;24:482–6.
- [49] International Guidelines for Neonatal Resuscitation. An Excerpt From the Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care: International Consensus on Science. *Pediatrics.* 2000;106:e29.
- [50] Jobe AH, Ikegami M. Mechanisms initiating lung injury in the preterm. *Early Hum Dev.* 1998;53(1):81–94.
- [51] Jobe AH, Soll RF. Choice and dose of corticosteroid for antenatal treatments. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 190(4):878–81.
- [52] Kamlin CO, O'Donnell CP, Davis PG, Morley CJ. Oxygen saturation in healthy infants immediately after birth. *J Pediatr.* 2006;148(5):585–9.
- [53] Kattwinkel J, Bloom BT, Delmore P, et al. High-versus low-threshold surfactant retreatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics.* 2000;106:282–8.
- [54] Kennedy KA, Tyson JE, Chamnanvanikij S. Early versus delayed initiation of progressive enteral feedings for parenterally fed low birth weight or preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD001970.
- [55] Kenyon S, Boulvain M, Neilson J. Antibiotics for preterm premature rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(4):CD001058.
- [56] Keszler M, Abubakar K. Volume guarantee of tidal volume and incidence of hypocarbia. *Pediatr Pulmonol.* 2004; 38(3):240–5.
- [57] King J, Flenady V, Cole S, et al. Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labor. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(2):CD001992.
- [58] King JF, Flenady VJ, Papatsonis DN, et al. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labor. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(1):CD002255.
- [59] Kinsella JP, Cutter GR, Walsh WF, et al. Early inhaled nitric oxide therapy in premature newborns with respiratory failure. *N Engl J Med.* 2006;355(4):354–64.
- [60] Kluckow M, Evans N. Relationship between blood pressure and cardiac output in preterm infants requiring mechanical ventilation. *J Pediatr.* 1996;129(4):506–12.
- [61] Knight DB. The treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. A review and overview of randomized trials. *Semin Neonatol.* 2001;6(1):63–73.
- [62] Lemyre B, Davis PG, De Paoli AG. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for apnea of prematurity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(3):CD002272.
- [63] Liptsen E, Aghai ZH, Pyon KH, et al. Work of breathing during nasal continuous positive airway pressure in pre-

- term infants: a comparison of bubble versus variable-flow devices. *J Perinatol.* 2005;25(7):453–8.
- [64] Lloyd J, Askie L, Smith J, et al. Supplemental oxygen for the treatment of prethreshold retinopathy of prematurity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(2):CD003482.
- [65] Lorenz JM. Fluid and electrolyte therapy and chronic lung disease. *Curr Opin Pediatr.* 2004;16(2):152–6.
- [66] Lucas A, Bloom SR, Aynsley-Gren A. Gut hormones and “minimal enteral feeding”. *Acta Paediatr Scand.* 1986;75:719–23.
- [67] Lundstrom KE, Pryds O, Greisen G. Oxygen at birth and prolonged cerebral vasoconstriction in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1995;73(2):F81–6.
- [68] Mayer-Mileur L, Chan G. Nutritional support of very-low-birth-weight infants requiring prolonged assisted ventilation. *Am J Dis Child.* 1986;140:929–32.
- [69] McCall EM, Alderdice FA, Halliday HL, et al. Interventions to prevent hypothermia at birth in preterm and/or low birthweight babies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(1):CD004210.
- [70] McCallion N, Davis PG, Morley CJ. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in the neonate. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(3):CD003666.
- [71] McClure RJ, Newell SJ. Randomised controlled study of clinical outcome following trophic feeding. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2000;82:F20–33.
- [72] Moya FR, Gadzinowski J, Bancalari E, et al. International surfaxin collaborative study group. A multicenter, randomized, masked, comparison trial of lucinactant, colfosceril palmitate, and beractant for the prevention of respiratory distress syndrome among very preterm infants. *Pediatrics.* 2005;115(4):1018–29.
- [73] Ng PC, Lee CH, Bnur FL, et al. A double-blind, randomized, controlled study of a “stress dose” of hydrocortisone for rescue treatment of refractory hypotension in preterm infants. *Pediatrics.* 2006;117(2):367–75.
- [74] Ohlsson A, Walia R, Shah S. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(4):CD003481.
- [75] Osborn DA, Evans N. Early volume expansion for prevention of morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(2):CD002055.
- [76] Pandit PB, Dunn MS, Kelly EN, et al. Surfactant replacement in neonates with early chronic lung disease. *Pediatrics.* 1995;95(6):851–4.
- [77] Papatsonis D, Flenady V, Cole S, et al. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labor. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(3):CD004452.
- [78] Ramanathan R, Rasmussen MR, Gerstmann DR, et al. North American Study Group. A randomized, multicenter masked comparison trial of poractant alfa (Curosurf) versus beractant (Surfacta) in the treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants. *Am J Perinatol.* 2004;21(3):109–19.
- [79] Rivera A Jr, Bell EF, Bier MA. Effect of intravenous amino acids and protein metabolism of preterm infants during the first three days of life. *Pediatr Res.* 1993;33:106–11.
- [80] Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(3):CD004454.
- [81] Sandri F, Ancora G, Lanzoni A, et al. Prophylactic nasal continuous positive airways pressure in newborns of 28–31 weeks gestation: multicentre randomised controlled clinical trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004;89(5):F394–8.
- [82] Saugstad OD, Rootwelt T, Aalen O. Resuscitation of asphyxiated newborn infants with room air or oxygen: an international controlled trial: the Resair 2 study. *Pediatrics.* 1998;102(1):e1.
- [83] Saugstad OD. Oxygen for newborns: how much is too much? *J Perinatol.* 2005;25 Suppl 2:S45–9.
- [84] Saugstad OD, Ramji S, Vento M. Resuscitation of depressed newborn infants with air or pure oxygen: a meta-analysis. *Biol Neonate.* 2005;87:27–34.
- [85] Schmidt B, Davis P, Moddemann D, et al. Trial of indomethacin prophylaxis in preterms investigators. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med.* 2001;344(26):1966–72.
- [86] Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med.* 2006;354(20):2112–21.
- [87] Shaffer SG, Weismann DN. Fluid requirements in the preterm infant. *Clin Perinatol.* 1992;19(1):233–50.
- [88] Short BL, Van Meurs K, Evans JR, Cardiology Group. Summary proceedings from the cardiology group on cardiovascular instability in preterm infants. *Pediatrics.* 2006;117:S34–9.
- [89] Silverman WA, Ferting JW, Berger AP. The influence of the thermal environment upon the survival of newly born premature infants. *Pediatrics.* 1958;22:876–86.
- [90] Simmer K, Rao SC. Early introduction of lipids to parenterally-fed preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(2):CD005256.
- [91] Sinclair JC. Servo-control for maintaining abdominal skin temperature at 36°C in low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(1):CD001074.
- [92] Sinha SK, Lacaze-Masmonteil T, Valls i Soler A, et al. Surfaxin therapy against respiratory distress syndrome collaborative group: a multicenter, randomized, controlled trial of lucinactant versus poractant alfa among very premature infants at high risk for respiratory distress syndrome. *Pediatrics.* 2005;115(4):1030–8.
- [93] Smaill F. Intrapartum antibiotics for group B streptococcal colonisation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD000115.
- [94] So KW, Fok TF, Ng PC, et al. Randomised controlled trial of colloid or crystalloid in hypotensive preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1997;76(1):F43–6.
- [95] Soll RF. Multiple versus single dose natural surfactant extract for severe neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD000141.
- [96] Soll RF. Prophylactic natural surfactant extract for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD000511.
- [97] Soll RF. Synthetic surfactant for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD001149.
- [98] Soll RF, Blanco F. Natural surfactant extract versus synthetic surfactant for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(2):CD000144.
- [99] Soll RF, Morley CJ. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(2):CD000510.

- [100] Speer CP, Robertson B, Curstedt T, et al. Randomized European multicenter trial of surfactant replacement therapy for severe neonatal respiratory distress syndrome: single versus multiple doses of Curosurf. *Pediatrics*. 1992;89:13–20.
- [101] Speer CP, Gefeller O, Groneck P, et al. Randomized clinical trial of two treatment regimens of natural surfactant preparations in neonatal respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1995;72(1):F8–13.
- [102] Stevens TP, Blennow M, Soll RF. Early surfactant administration with brief ventilation versus selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for RDS. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(2):CD003063.
- [103] Subhedar NV, Shaw NJ. Dopamine versus dobutamine for hypotensive preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3):CD001242.
- [104] Subramaniam P, Henderson-Smart DJ, Davis PG. Prophylactic nasal continuous positive airways pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(2):CD001243.
- [105] Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy Of Prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: primary outcomes. *Pediatrics*. 2000; 105(2):295–310.
- [106] Tan A, Schulze A, O'Donnell CP, et al. Air versus oxygen for resuscitation of infants at birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(2):CD002273.
- [107] Tyson JE, Kennedy KA: Trophic feeding for parenterally fed infants *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(3): CD000504.
- [108] Valls-i-Soler A, Fernandez-Ruanova B, Lopez-Heredia y Goya J, et al. A randomized comparison of surfactant dosing via a dual-lumen endotracheal tube in respiratory distress syndrome. The Spanish Surfactant Collaborative Group. *Pediatrics*. 1998 Apr;101(4):E4.
- [109] Van Meurs KP, Wright LL, Ehrenkranz RA, et al. Inhaled nitric oxide for premature infants with severe respiratory failure. *N Engl J Med*. 2005;353(1):13–22.
- [110] Vento M, Asensi M, Sastre J, Lloret A, Garcia-Sala F, Vina J. Oxidative stress in asphyxiated term infants resuscitated with 100% oxygen. *J Pediatr*. 2003;142(3):240–6.
- [111] Verder H, Albertsen P, Ebbesen F, et al. Nasal continuous positive airway pressure and early surfactant therapy for respiratory distress syndrome in newborns of <30 weeks' gestation. *Pediatrics*. 1999;103(2):e24.
- [112] Verlato G, Cogo PE, Benetti E, Gomirato S, Gucciardi A, Carnielli VP. Kinetics of surfactant in respiratory diseases of the newborn infant. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2004;16 Suppl 2:21–4.
- [113] Whitelaw A, Thoresen M. Antenatal steroids and the developing brain. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2000;83(2):F154–7.
- [114] Woodgate PG, Davies MW: Permissive hypercapnia for the prevention of morbidity and mortality in mechanically ventilated newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(2):CD002061.

Distúrbios Respiratórios Neonatais

- Síndrome de Aspiração Meconial

Celso Moura Rebello

Felipe de Souza Rossi

Introdução

A síndrome de aspiração meconial (SAM) é uma doença respiratória que incide em 4 a 6% dos recém-nascidos com líquido amniótico meconial ao nascimento, sendo que entre os acometidos um terço evolui para morte ou complicações neurológicas (1). A aspiração pode ocorrer já no ambiente intra-uterino em decorrência de movimentos respiratórios fetais tipo gasping, secundário a um processo hipóxico-isquêmico, ou após o nascimento, no momento da primeira respiração, principalmente quando não há desobstrução rápida das vias aéreas por parte do obstetra e do neonatologista.

O mecônio leva à insuficiência respiratória por dois mecanismos principais: a presença física nas vias de menor calibre, podendo determinar obstrução parcial ou total, e a pneumonite química que determina, em última instância, intenso processo inflamatório com inativação do surfactante pulmonar endógeno. O primeiro processo resulta em desequilíbrio da relação ventilação/perfusão e em mecanismo de válvula com aprisionamento de ar, o qual pode ser particularmente importante nos recém-nascidos submetidos à ventilação mecânica. Ambos os processos contribuem para a deterioração da função respiratória, com acidose mista, hipercapnia e hipoxemia, que por sua vez podem evoluir para a síndrome da hipertensão pulmonar persistente.

Diagnóstico

Se baseia em história, exame físico e confirmação radiológica. Além da história de presença de mecônio ao nascimento, é importante pesquisar dados referentes à intensidade e duração do sofrimento fetal intra-útero, que podem sugerir a ocorrência de gasping mesmo na ausência de mecônio na boca ou narinas durante a reanimação.

O exame físico se caracteriza por graus variados de insuficiência respiratória, com retração de fúrcula, intercostal e subcostal, causados pelo intenso esforço muscular necessário para expandir um pulmão com aspiração de material denso e viscoso. É comum o achado de cianose que não melhora com a oferta de oxigênio em altas concentrações, sugerindo a ocorrência de shunt intrapulmonar. A ausculta pulmonar é

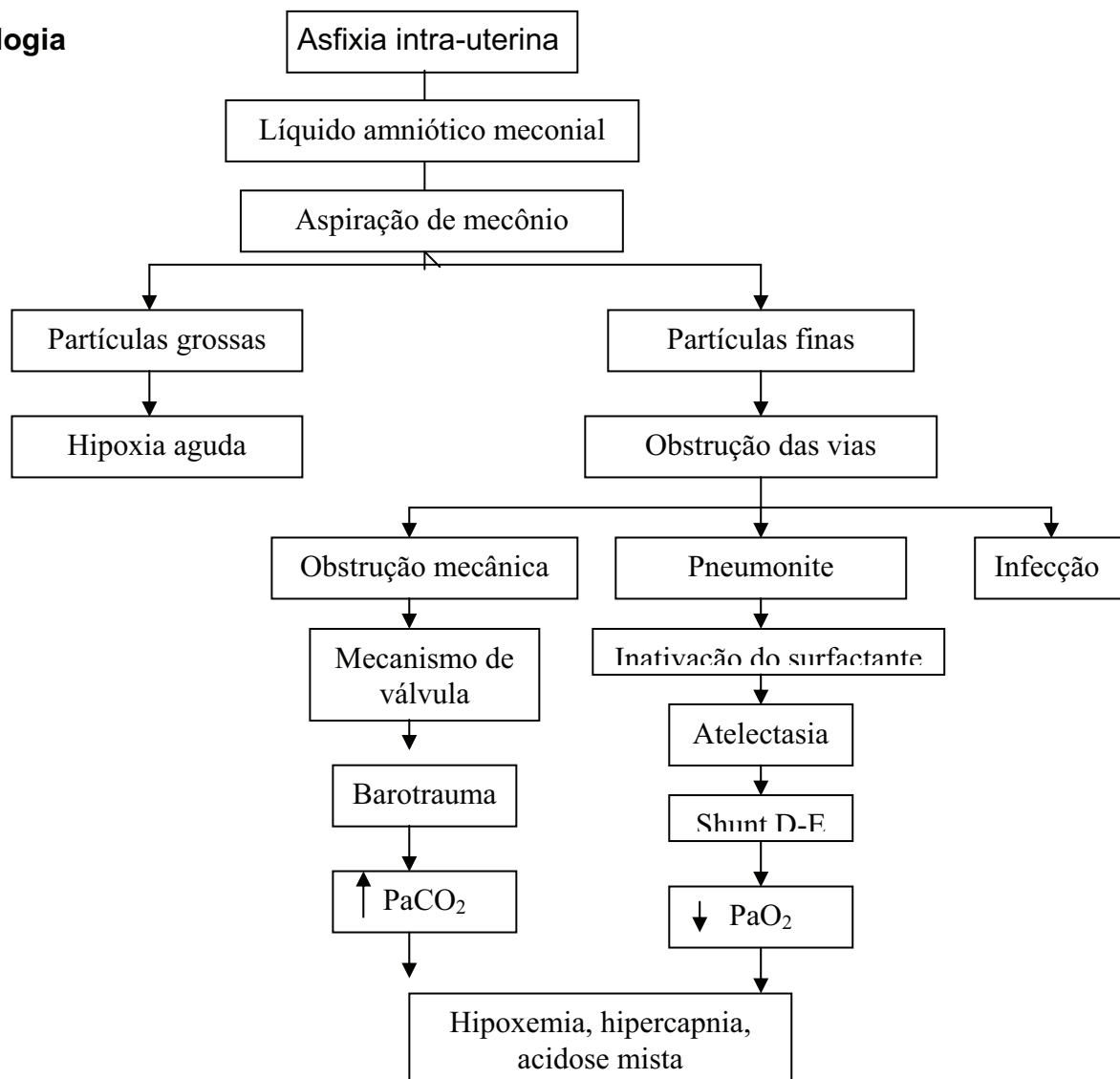
bastante rica, com a presença de estertores abundantes, roncos difusos e expiração prolongada.

O diagnóstico é confirmado pelo RX de tórax, o qual caracteristicamente mostra um infiltrado heterogêneo e difuso, com áreas de atelectasia e de hiperinsuflação, ao lado de parênquima pulmonar normal. Em decorrência do mecanismo de válvula é possível encontrar a presença de pneumotórax e/ou pneumomediastino.

Epidemiologia

São poucos os dados sobre a ocorrência da SAM e de suas complicações no Brasil. Em nosso meio foi determinada a presença de líquido amniótico meconial em 8 a 20% das gestações, com uma incidência de SAM de 8 a 35% destes casos, e taxas de mortalidade de até 15% (2,3). Na América Latina foram descritos números semelhantes, com 7 a 12 % de incidência de líquido amniótico meconial e 8 a 14% de SAM (4,5). Na Europa foi descrita incidência de SAM em 0,28% dos recém-nascidos com líquido amniótico meconial.

Fisiopatologia



Tratamento

Na sala de reanimação

Segundo as normas da Academia Americana de Pediatria, no momento do nascimento de uma criança com líquido amniótico meconial o obstetra deve realizar aspiração da boca e das narinas logo após a saída da cabeça, usando sonda de aspiração. Quando existe líquido amniótico meconial, após os cuidados iniciais de posicionamento do RN em unidade de calor radiante e secagem, sempre que o recém-nascido se apresentar deprimido deve ser realizada visualização direta da traquéia e aspiração, utilizando-se uma cânula traqueal de maior calibre possível acoplada a uma fonte de vácuo, com o auxílio de um adaptador de aspiração para cânula traqueal. A manobra pode ser repetida monitorizando-se a frequência cardíaca.

Nos RN vigorosos ao nascimento não há necessidade de se proceder à visualização e à aspiração traqueal de rotina.

Na UTI Neonatal

A assistência ventilatória na UTI neonatal dependerá da gravidade do quadro clínico. Pode ser necessária apenas a administração de oxigênio ambiente (O₂ na incubadora ou através de capuz) ou, nos casos de aspiração grave, ventilação mecânica com intensa fisioterapia respiratória. A presença de cianose que não melhora com a administração de oxigênio sugere o diagnóstico da Síndrome da Hipertensão Pulmonar Persistente, que deve ser tratada como tal após confirmação diagnóstica, com alcalinização, estimulação mínima, fisioterapia respiratória e se necessário, óxido nítrico.

Surfactante exógeno

A presença de mecônio nas vias aéreas distais determina anormalidade na função do surfactante como consequência de sua inibição, secundária à infiltração de moléculas de ácidos graxos no interior da monocamada (6). Também já foi demonstrado que o mecônio causa diminuição dos níveis de SP-A e SP-B, além de reduzir o conteúdo de fosfolípides. Embora não tenha sido demonstrada, na síndrome de aspiração meconial, redução da mortalidade com o uso do surfactante exógeno, vários estudos experimentais e alguns estudos clínicos demonstram melhora imediata da função respiratória após o tratamento. A dose recomendada para os casos de aspiração maciça é de 200 mg/kg de peso corpóreo, a fim de reverter a inativação da função do surfactante exógeno, com possibilidade de retratamento após um período de 6 a 8 horas.

Antibioticoterapia

A antibioticoterapia deve ser instituída apenas na evidência de complicação bacteriana da SAM. O uso de antibiótico profilático pode ser feito nos casos de aspiração maciça com grande repercussão clínica.

Referências Bibliográficas

1. Fleischer A, Anyargbunam A, Guidetti D, Randolph G, Merkatz I R. A persistent clinical problem: profile of the term infant with significant respiratory complications. **Obstet Gynecol** 79:185-190, 1992.
2. Bertuol M, Oliveira C, Lima C P, Luz N P. Incidência e significado da presença de mecônio de pacientes atendidas em um hospital assistencial do INAMPS. **Ver Bras Ginecol Obstet** 11:153-156, 1989.
3. Diniz E M A, Fiori R M. Curosurf therapy in severe meconium aspiration syndrome (MAS). **Biol Neonate** 67:86 Suppl1, 1995.
4. León N, Zegarra J, Cerevedo L. Líquido meconial y síndrome de aspiración meconial.. Letalidad, mortalidad y factores asociados. **Ver Med Hered** 5:198-203, 1994.
5. Rosal J, Sánchez M. Factores relacionados com la presencia de líquido amniótico meconial y la broncoaspiración del mismo. Caracas, 1997. 40p Tese – Universidad Central de Venezuela.
6. Wiswell T E. Expanded uses of surfactant therapy. **Clin Perinatol** 28:695-711, 2001.

HIPERTENSÃO PULMONAR NO RECÉM-NASCIDO

Felipe de Souza Rossi, Celso Moura Rebello

Introdução

- Durante sua vida intrauterina, o feto apresenta elevada resistência de suas artérias pulmonares, devido à acidemia e hipoxemia a que está submetido, além dos pulmões estarem preenchidos de líquido, com elevada tensão superficial e colabados, fato que direciona o sangue mais rico em oxigênio, que chega pelas artérias umbilicais, para sua circulação sistêmica, através do forame oval e do canal arterial.
- Ao nascimento, diversos fatores contribuem para a queda da resistência pulmonar, tais como:

Tabela 1	
Expansão pulmonar	Primeiros movimentos respiratórios, com a abertura mecânica dos vasos pulmonares e reabsorção do líquido alveolar
Mediadores humorais	↑ prostaglandinas vasodilatadoras e óxido nítrico
↑ oxigenação	Pulmão capta de oxigênio do ambiente, em lugar da placenta
↓ acidose antenatal	Melhor oxigenação e da ventilação pulmonar
Adaptação cardiocirculatória	↑ PA sistêmica após retirada da placenta → fechamento do forame oval e inversão do fluxo pelo canal arterial

- Estes mecanismos permitem que ocorra uma transição da circulação “fetal” para a tipo “adulto”, com pressões de artérias pulmonares inferiores à sistêmica, passagem do sangue venoso do coração direito pelo leito vascular pulmonar e retorno deste, já oxigenado, ao coração esquerdo, para que seja oferecido aos diversos órgãos e sistemas.
- A falha nesta adaptação pós-natal acompanha-se de uma vasodilatação incompleta pulmonar, permanecendo a dificuldade para perfusão pulmonar, definindo o conceito de “persistência da circulação fetal” – pela primeira vez descrita em 1976, por Gersony, ou seu sinônimo “síndrome da hipertensão pulmonar persistente do RN” (SHPPN).

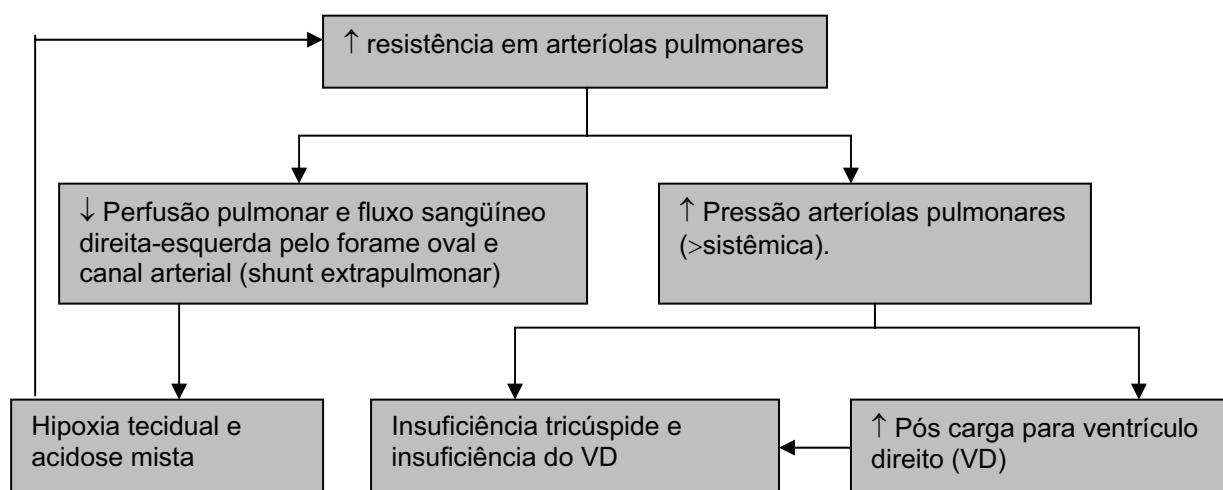
Etiologia

Hipertensão pulmonar primária: ↑ muscularização das arteríolas pulmonares; sem causa identificável.

Hipertensão pulmonar secundária:

À não expansão pulmonar	Asfixia, hipoplasia pulmonar, hérnia diafragmática, ↓ surfactante (primária ou secundária).
Ao desbalanço de prostaglandinas	prostaglandinas vasodilatadoras e vasoconstritoras, com predomínio destas últimas, mantendo a circulação pulmonar “fechada” ¹⁰ .
À acidemia e/ou hipoxemia	manutenção da constrição do leito pulmonar e à persistência do canal arterial
À anormalidades cardiovasculares	↑fluxo pulmonar → ↑muscular das arteríolas pulmonares. Ex: fechamento intra-útero do canal arterial, drenagem anômala das veias pulmonares
À falta de superfície de troca	não alinhamento alvéolo-capilar

PATOGENIA:



Diagnóstico

- Embora as etiologias sejam muito distintas, os passos na suspeita e confirmação da persistência da circulação fetal são:

1. QUADRO CLÍNICO:

Bastante variável, sendo importante o quadro de base determinante, uma vez que os quadros secundários, além de bastante distintos, são os mais freqüentes. Também o grau de hipertensão da circulação pulmonar é variável, podendo ser mais ou menos sintomático, mesmo quando a patologia de base é a mesma.

As manifestações podem ser desde praticamente assintomáticas, como um período pouco mais longo para a estabilização do RN - leve taquidispnéia e baixo suporte de oxigênio, com exacerbações aos estímulos agressores, como hipotermia, dor, hipoxia, acidemia, alterações metabólicas - até quadros de grave insuficiência respiratória e colapso hemodinâmico, com alta morbimortalidade.

Estes quadros são mais comuns em RN a termo ou próximos ao termo, devido ao aumento fisiológico da muscularização das arteríolas pulmonares, principalmente os processos primários. Porém, elevadas pressões de artérias pulmonares são encontradas em RN pré termo mais extremos, devido a expansão pulmonar inadequada com conseqüente hiper resistência pulmonar.

A ausculta cardíaca evidencia uma 2ª bulha única, hiperfonética, que se torna desdobrada conforme há queda da pressão pulmonar.

Nos casos de hérnia diafragmática, abdome escavado e ausculta torácica com presença de borborigmos podem ser encontrados. Na hipoplasia pulmonar associada a oligoâmnio, há presença de fâscies característico.

A manutenção do fluxo de sangue pobre em oxigênio pelo canal arterial pode gerar o aparecimento do “bebê arlequin”, que se caracteriza pelo aparecimento de cianose mais acentuada nas regiões pós-ductais. Diferença de saturação pré e pós ductal pode estar presente, particularmente se o principal local de “shunt” direito-esquerda for o canal arterial, e não o forame oval.

2. EXAMES COMPLEMENTARES:

Exame radiológico simples de tórax – raio x simples: nos casos de SHPPN primária encontra-se campos pulmonares bem aerados e pobres em identificação de vasos, além de eventual aumento do contorno cardíaco direito. Porém, os quadros secundários são mais freqüentes, com diversos padrões radiológicos, associado à deficiência de surfactante, síndrome de aspiração meconial, hérnia diafragmática, etc.

Saturometria ou diferenças de PaO₂ por gasimetria: Quando há “shunt” pelo canal arterial, a comparação dos valores pré (ex:mão direita), com regiões pós ductais(ex:pés), pode gerar diferenças de 10 a 15 % nas medidas de saturação. Quando o fluxo é

predominante pelo forame oval, esta diferença não será evidenciada. Em gasimetrias simultâneas, gradientes de PaO₂, entre regiões pré e pós ductais são significativos se > 20 mmHg.

Teste de hiperoxia: Oferecer, por 5 a 10 minutos, 100% de oxigênio ao paciente, com gasimetria a seguir. Aumento da PaO₂>150 mmHg reforça a hipótese de SHPPN, sendo improvável cardiopatia congênita. Resultado negativo do teste não diferencia entre cardiopatia cianogênica e SHPPN ³.

Teste da hiperoxia-hiperventilação: em paciente intubado, utiliza-se 100% de oxigênio e frequências respiratórias >100 ciclos/minuto, por 5 a 10 minutos, buscando hiperventilação e uma PaCO₂ < 30mmHg, ocorrendo uma reversão da hipertensão pulmonar e conseqüente melhora da oxigenação. Devido às evidências dos efeitos lesivos da ventilação mecânica, não recomendamos a realização rotineira dos testes acima (c) e (d) .

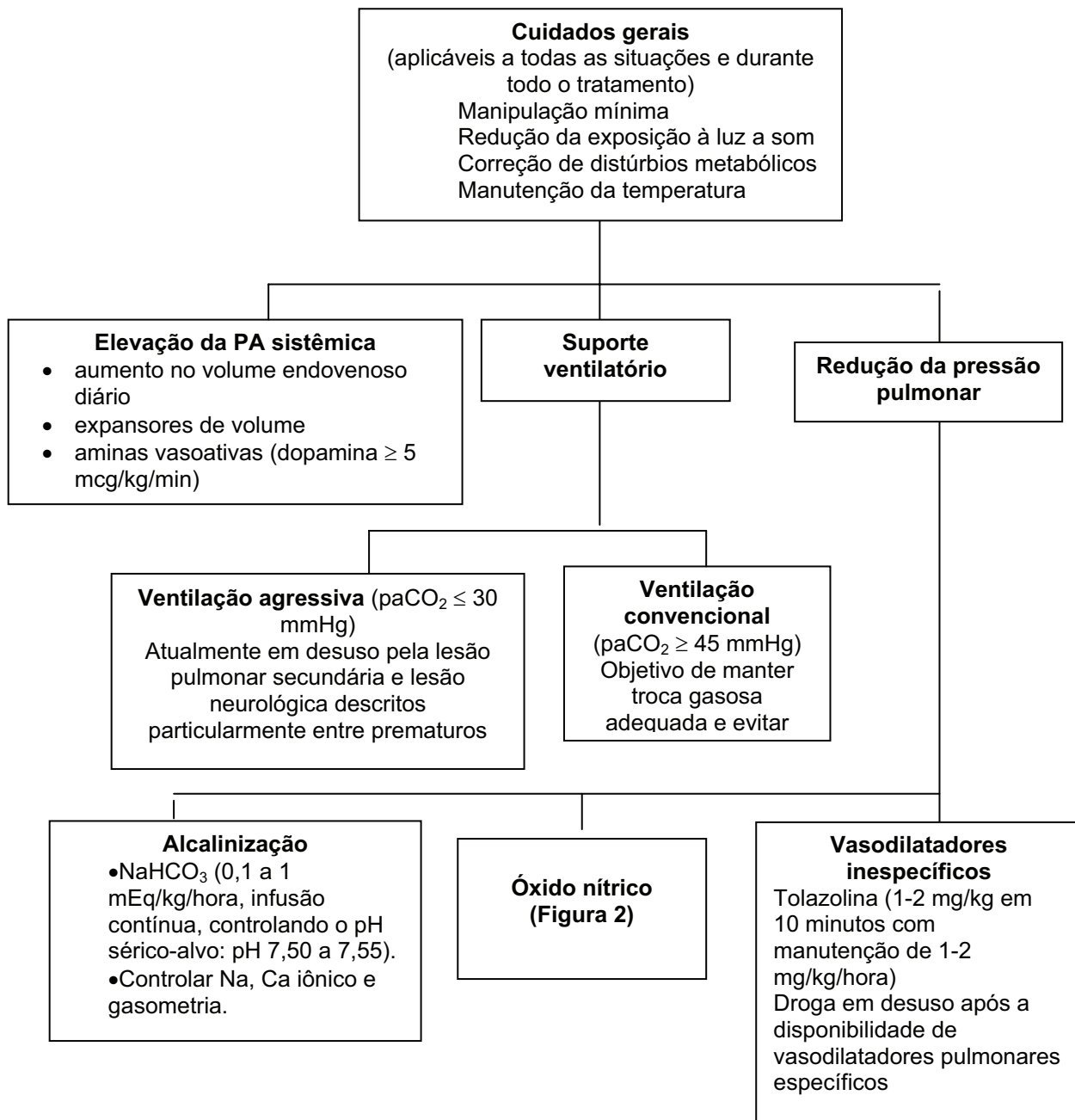
Ecocardiografia: aliado ao doppler, permite avaliação, à beira do leito e com mínima manipulação do RN, do coração e seus vasos, bem como a direção dos fluxos intracavitários e através de estruturas como o canal arterial e do forame oval, estimar a pressão da artéria pulmonar, afastar ou identificar anormalidades anatômicas que possam ser a causa ou mesmo diagnóstico diferencial da SHPPN. É achado associado à persistência da circulação fetal o encontro de regurgitação tricúspide

Cateterismo: quando persiste dúvida diagnóstica, pode ser o determinante entre manutenção de tratamento clínico ou identificação de cardiopatia passível de correção cirúrgica.

Tratamento:

Não há uma única abordagem que sirva a todas as situações. Deve-se buscar a reversão da SHPPN – reestabelecendo a adequada oxigenação do paciente – evitando ao máximo seqüelas pulmonares, auditivas e neurológicas, que são descritas em literatura -além de maior mortalidade em pacientes submetidos a ventilação pulmonar agressiva^{1,13}.

Com exceção do uso do óxido nítrico – avaliado em estudos prospectivos e randomizados - as demais estratégias terapêuticas estão baseadas em experiências individuais de autores, com pequenos grupos de pacientes e relatos de caso, além de abordagens extrapoladas de estudos laboratoriais. Desdobrando o tratamento da SHPPN, podemos descrevê-lo em etapas, como a seguir:



Óxido nítrico inalatório (NO)

Identificado como o potente “fator relaxador derivado do endotélio”, o NO possui as propriedades de causar vasodilatação agindo via $\uparrow$ do GMPc’, trazendo $\downarrow$ do cálcio disponível intracelular e relaxamento da musculatura das artérias e arteríolas pulmonares. Por via inalatória, apresenta características importantes no tratamento da SHPPN:

Vasodilatação seletiva pulmonar devido a sua inativação pela hemoglobina;

- Reduz efeito *shunt*, pois atua apenas nos vasos contíguos a alvéolos efetivamente ventilados.

Dose tóxica bastante superior à terapêutica, fácil administração, efeitos quase imediatos.

Sua deficiência é um dos mecanismos propostos na fisiopatologia da SHPPN.

Há diferentes estratégias de uso em literatura, incluindo dose inicial, dose de manutenção, tempo e parâmetros para sua retirada e estratégia ventilatória associada. O NO melhora a oxigenação e reduz a necessidade de oxigenação extracorpórea por membrana (ECMO) na SHPPN, sem hérnia diafragmática associada.

Quadros de *shunt* direita-esquerda extrapulmonar têm melhor resposta que as com *shunt* intrapulmonar, sugerindo que uso isolado de NO em pulmões com parênquima mal expandido é ineficaz para reverter a SHPPN.

Os candidatos preferenciais ao uso do NO são os RN maiores que 34 semanas. Uso em RN mais imaturos está sob investigação – teme-se aumento de hemorragia intracraniana, pelo efeito de antiagregação plaquetária do NO.

São os modos mais citados para a indicação do NO:

$$\text{Índice de oxigenação (IO)} > 25, \text{ onde } (\text{IO}) = \frac{\text{MAP} \times \text{FiO}_2}{\text{PaO}_2} \times 100, \text{ sendo:}$$

MAP = pressão média de vias aéreas; FiO₂ = fração inspirada de oxigênio; PaO₂ = pressão parcial arterial de oxigênio;

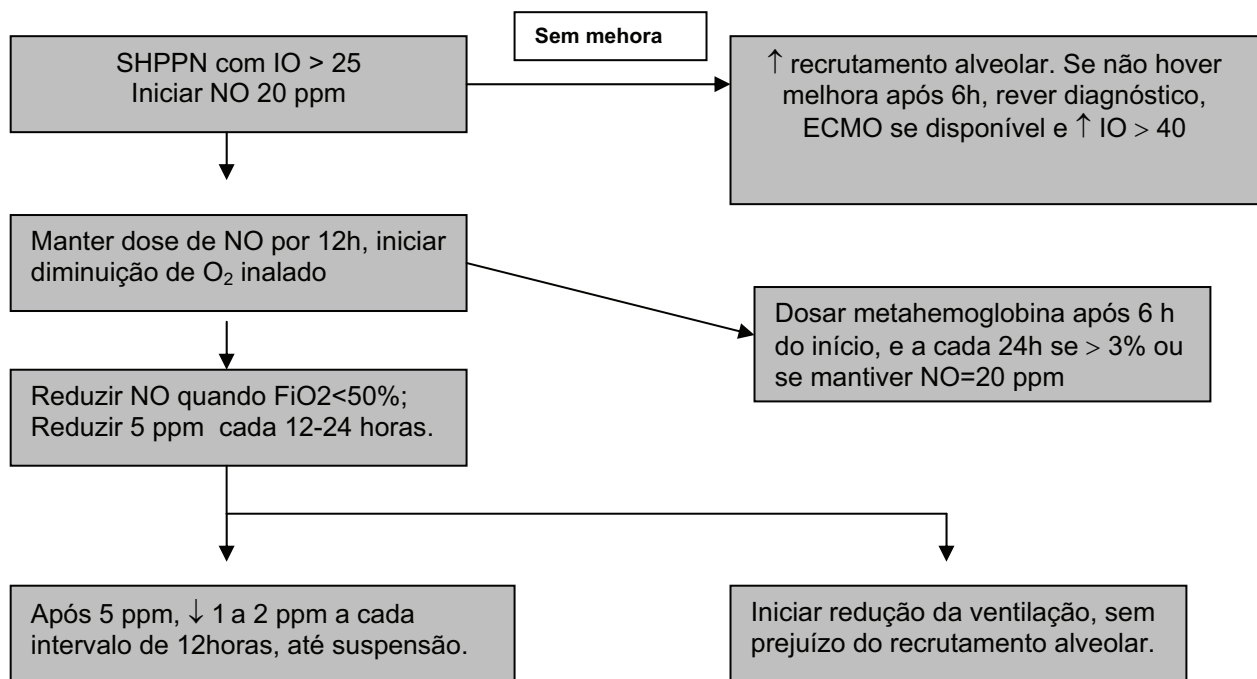
Hipoxemia em duas gasometrias arteriais pós-ductais, em vigência de elevadas frações inspiratórias de oxigênio (PaO₂ < 55 a 80 mmHg; FiO₂ 100%); PaO₂ > 40 e < 100 mmHg, pós-ductal, com MAP > 10 e FiO₂ = 1.

- A dose a ser iniciada é variável entre os estudos, sendo quantificada em partes por milhão (ppm). Inicialmente, doses de até 80 ppm foram utilizadas, com maior risco de efeitos colaterais. Posteriormente, doses mais baixas, iguais ou inferiores a 20 ppm, mostraram-se eficazes. Após iniciar-se uso com 5 a 20 ppm, diferentes parâmetros permitem a redução da dose inalada de NO (redução da fração inspirada de oxigênio, aumento da PaO₂, queda do índice de oxigenação), sendo também diferentes os tempos de intervalo de uso de cada dose, até a redução posterior. Usualmente, principalmente se não há hipoplasia pulmonar, o tempo de uso do NO não supera 5 dias, quando já ocorreu a reversão da SHPPN. Ao atingir-se 1 a 2 ppm, deve-se ter cautela para evitar efeito rebote (aumento da pressão de artéria pulmonar na retirada do NO), facilitado pela inibição da NO sintetase endógena, principalmente se houve uso de doses elevadas e por períodos mais prolongados. Uso combinado de

dipiridamol , que reduz a degradação do NO, potencializa seu efeito e reduz o risco do rebote.

Durante o uso do NO inalatório, deve-se proceder o controle dos níveis séricos de metahemoglobina e do NO₂ inalado. A metahemoglobina não deve ultrapassar 5% e o NO₂ inalado 3 ppm. Caso sejam atingidos quaisquer dos valores anteriores, o NO deve ser reduzido

à metade e, se não houver reversão das doses tóxicas, suspenso.



- **Suporte inotrópico:** É habitual o uso de drogas inotrópicas nas situações de SHPPN. Como ocorre sobrecarga ao coração direito e sua insuficiência secundária, muitos defendem o uso da dobutamina para esses pacientes. Não há, contudo, em literatura, dados objetivos que corroborem tal conduta.
- **Suporte ventilatório:** há duas linhas básicas quanto à estratégia ventilatória, em ventiladores convencionais, que nunca foram estudadas profundamente ou confrontadas entre si.
 1. Fox, em 1983, propôs ser a hiperventilação a base do tratamento da SHPPN. Alcalose respiratória (PaCO₂ tão baixa quanto 16 mmHg) às custas de frequências suprafisiológicas em ventiladores convencionais. Atualmente, há evidências de lesões em SNC, auditivas e pulmonares induzidas por ventilação mecânica mais agressiva.
 2. Em 1985, Wung, relata uma série de casos em que limitava a pressão inspiratória e permitia níveis mais elevados de PaCO₂ em pacientes com SHPPN -14 dos 15

pacientes com risco de morte de 100%. Todos os pacientes sobreviveram, apenas um com doença pulmonar crônica.

A abordagem respiratória deve minimizar agressão ao paciente. Portanto, uso de ventilação conservadora, além da correção dos distúrbios associados, deve ser a abordagem inicial da SHPPN. Quando esta não é suficiente, pode-se associar uso do NO e/ou associar modo de ventilação não convencional – ver abaixo -, ou ainda as formas terapêuticas empíricas anteriormente citadas, como a alcalose metabólica e aminas vasoativas.

Ventilação de alta frequência: Por utilizar baixíssimos volumes correntes, reduzindo volutrauma, a ventilação de alta frequência é citada em situações de doenças pulmonares graves. Tanto a ventilação por “jato” como a “oscilatória” foram utilizadas para tratamento da SHPPN, associada ou não ao NO. Deve-se lembrar que, em patologias que cursam com comprometimento parenquimatoso importante, a melhora do quadro de SHPPN só ocorre quando há recrutamento alveolar e redução do *shunt* intrapulmonar. O uso da ventilação “oscilatória”, como resgate em pacientes com critérios para ECMO, também demonstra bons resultados. Associação de NO com alta frequência oscilatória também foi avaliada, em SHPPN grave, mostrando efeito sinérgico para a associação, estando a eficácia do NO relacionada com a abordagem ventilatória da doença de base, possibilitando melhor oferta de NO ao seu local de ação.

Oxigenador de membrana extracorpórea (ECMO). Desde então 1976, mais de 13.000 RN foram tratados com ECMO, com uma sobrevida acima de 80%⁸. RN com peso >2kg e > 35 semanas, com doença pulmonar reversível, sem diátese hemorrágica, após ausência de resposta satisfatória ao uso máximo de inotrópicos, vasodilatadores e de ventilação mecânica, são candidatos a ECMO.

A ventilação durante a ECMO é mínima, apenas visando evitar colapso pulmonar, mas são grandes os riscos de complicações, como formação de trombos e de êmbolos de ar no circuito, além de sangramentos secundários à heparinização. Pode-se usar via vevo-venosa (uso mais recente, com uso de um único cateter de duplo-lúmen, sem realizar ligadura da carótida, reduzindo os riscos de isquemia cerebral) ou a veno-arterial (a mais utilizada ao longo dos anos). Permanecem as dúvidas quanto às lesões neurológicas associadas à ECMO.

O critério de indicação de ECMO inclui situações com risco de morte acima de 80% (usualmente, IO > 40). Segue sem resposta qual o grupo que realmente se beneficia do uso da ECMO - principalmente após o uso do NO e de novos modos de ventilação -

além do momento ideal de sua indicação - se mais precoce ou como resgate. Estudos realizado no Reino Unido demonstra eficácia da ECMO para o tratamento de RN com SHPPN ¹². Atualmente, a sigla ECMO vem sendo substituída pela ECLS(“extra-corporeal life support”).

BIBLIOGRAFIA:

Clark RH, Gertsmann DR, Jobe AH, Moffitt ST, Slutsky AS, Yoder BA: Lung injury in neonates. Causes, strategies for prevention and long-term consequences. J Pediatr; 139:478-86, 2001.

Davidson D, Barefield ES, Kattwinkel J, Dudell G and the I-NO/PPHN Study Group. Safety of withdrawing nitric oxide therapy in persistent pulmonary hypertension of the newborn. Pediatr; 104: 231-36, 1999.

Fox WW, Duara S. Persistent pulmonary hypertension in the neonate: diagnosis and management. J Pediatr; 103: 505, 1983.

The Franco-Belgium Collaborative NO Trial Group. Early compared with delayed inhaled nitric oxide in moderately hypoxaemic neonates with respiratory failure: a randomised controlled trial. Lancet; 354: 1066-71, 1999.

Goetzman BW, Sunshine P, Johnson JD. Neonatal hypoxia and pulmonary vasospasm: response to tolazoline. J Pediatr; 89: 617-621, 1976.

Kinsella JP, Truog WE, Walsh WF, Goldberg RN et al. Randomized, multicenter trial of inhaled nitric oxide and high-frequency oscillatory ventilation in severe, persistent pulmonary hypertension of the newborn. J Pediatr; 131: 55-62, 1997.

Kinsella JP, Abman SH. Clinical approach to inhaled nitric oxide therapy in the newborn with hypoxemia. J Pediatr; 136: 717-726, 2000.

Neonatal ECMO Registry of the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO), Ann Arbor, Michigan, July, 1998.

The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group. Inhaled nitric oxide in full-term and nearly full-term infants with hypoxic respiratory failure. N Engl J Med; 336: 597-604, 1997.

Pearson, DL, Dawling S, Walsh W. Neonatal pulmonary hypertension – Urea-cycle intermediates, nitric oxide production, and carbamoyl-phosphate synthetase function. NEJM; 344: 1832-1838, 2001.

Stevenson DK, Kasting DS, Darnall RA. Refractory hypoxemia associated with neonatal pulmonary disease: the use and limitations of tolazoline. J Pediatr; 95: 595-599, 1979.

UK Collaborative ECMO Trial Group. UK collaborative randomized trial of neonatal extracorporeal membrane oxygenation. Lancet; 348: 75-82, 1996.

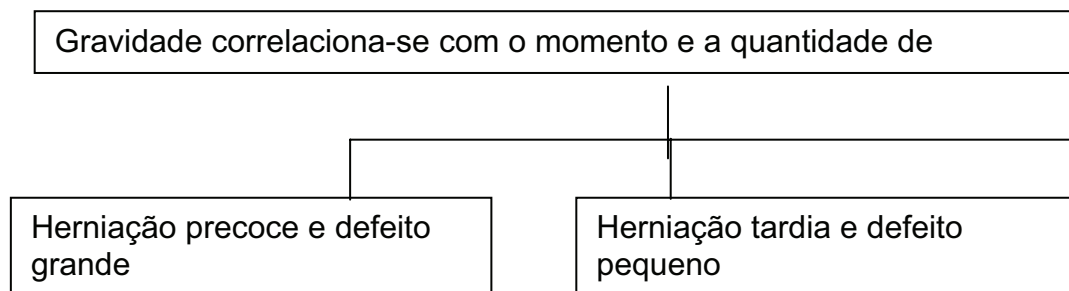
Wung J, James LS, Kilchevsky E. Management of infants with severe respiratory failure and persistence of the fetal circulation, without hyperventilation. Pediatrics; 76:488, 1985.

HÉRNIA DIAFRAGMÁTICA (CDH):

Felipe de Souza Rossi, Celso Moura Rebello

DEFINIÇÃO/FISIOPATOLOGIA:

- Falha do fechamento do canal pleuroperitoneal, até 8^a. semana de gestação, mais comumente no triângulo lombocostal posterolateral esquerdo = forame de Bochdalek.
- 80-85% são à esquerda, menos de 1% bilaterais. Incidência 1:2000-5000 nascimentos. Leve preponderância masculina.
- Presença de saco herniário em 21-47% dos casos, mas este não é limitante à migração intestinal.
- Hipoplasia pulmonar é a associação mais significativa com a CDH
- Incidência de outras anomalias, excluindo hipoplasia pulmonar e má-rotação intestinal é de 40% a 57%^{1,2}. Incluem anormalidades em SNC, trato urinário, alterações cromossômicas (trissomia do 13 e do 18). Alterações cardiovasculares ocorrem em 10 a 20% e incluem defeitos septais, coartação de aorta, persistência do canal arterial, anel vascular. Anormalidades graves associadas respondem por parte da mortalidade na CDH.
- Tanto o pulmão ipsilateral como o contralateral podem apresentar diminuição da alveolização e aumento da muscularização arterial



- Hipoplasia pulmonar: ↓ número de arteríolas / cm² de vasculatura pulmonar
 Hiperplasia da musculatura arteriolar pulmonar ²
 ↑ Resistência e reatividade da vasculatura pulmonar. Assim, mesmo se volume pulmonar aparentemente preservado, há risco do ciclo vicioso: vasoespasmo → hipoxemia → Hipertensão pulmonar.

DIAGNÓSTICO:

- Atualmente, a o ultrassonografia fetal comumente faz o diagnóstico da CDH. São achados sugestivos: estômago ou alças intestinais à altura do coração, além de desvio mediastinal, ausência de silhueta gástrica no abdome e polihidrâmnio.
- QC: 95% têm algum grau de cianose, insuficiência respiratória, abdome escavado, desvio mediastinal. 5% terão sintomas de obstrução intestinal ou sintomas respiratórios após o período neonatal. Ausculta pulmonar revela assimetria, podendo existir borborignos no hemitórax ocupado.
- Raio X simples de tórax com a presença de alças ocupando um hemitórax confirma o diagnóstico.
- De maneira geral, os portadores de CDH podem ser divididos em 3 grupos, conforme a insuficiência respiratória³:

Grupo	Quadro clínico	Hipoplasia e hipertensão pulmonares	Evolução/prognóstico
1	Mínimo desconforto respiratório ao nascer. Alguns com diagnóstico apenas após anos.	Mínimas. Hipertensão pulmonar leve ou ausente.	Ótimo
2	Grave insuficiência respiratória, sem resposta às intervenções. PaCO ₂ >100mmHg , PaO ₂ <40mmHg.	Grave e fatal, incompatível com vida extrauterina.	Ruim. Não são bons candidatos a correção cirúrgica ou ECMO. Opção=transplante.
3	Desconforto respiratório precoce com boa resposta ao manuseio pré operatório	Hipertensão pulmonar com pulmões aptos a sobrevida.	Bom com cuidados adequados e evitando iatrogenias (lesão pulmonar pela ventilação).

TRATAMENTO:

1. Pré-operatório:

- Reanimação em sala de parto: intubação traqueal imediata, iniciando ventilação manual cuidadosa, evitando hiperdistensão pulmonar – não realizar ventilação com máscara pois pelo risco de distensão de vísceras e ↑ desvio mediastinal ;
passagem de sonda gástrica calibrosa.
- Manuseio na UTI neonatal:
 - Manter sucção contínua, suave, da sonda gástrica. Observar a patência desta, que pode obstruir-se de tempos em tempos;
 - Cateterizar artéria e veia umbilicais – para infusão de drogas e coleta de exames. Manipulação mínima, sedação intermitente com fentanyl 2mcg/kg/dose, se necessário ⁴;
 - Controlar saturimetria de pulso pré e pós ductal, traçado de ECG e pressão arterial;
 - Realizar Rx de tórax para certificar-se do diagnóstico e checar localização de sonda gástrica e traqueal;

- Ventilação convencional visando valores **préductais** = $\text{PaO}_2 > 50 \text{ mmHg}$ or $\text{SaO}_2 > 90$ ^{5,6} Minimizar lesão pulmonar (mantendo normo a hipercapnia discreta – PaCO_2 até 60mmHg) e aguardar a queda de pressão de artérias pulmonares.
- Parâmetros iniciais sugeridos, em IMV, SIMV ou A/C: $\text{Peep}=5$, Pinsp suficiente para boa expansão pulmonar (controlar seu valor pela PaCO_2); FiO_2 inicialmente ao redor de 90-100%, reduzindo conforme PaO_2/Sat pré ductal, Tempo inspiratório=0,5 s, frequência(FR) 30-40 ciclos/minuto.
- Resposta ao uso de surfactante é inconsistente;
- Realizar ecocardiograma para avaliação evolutiva e avaliação de malformações cardíacas associadas.
- Se $\text{IO}>25$, considerar óxido nítrico(ver capítulo de Hipertensão pulmonar);
- Se RN mantém-se desconfortável e com retenção de CO_2 , pode tentar-se aumento de FR até 100/min, $\downarrow \text{Ti}$ p/ 0,3s. reduzindo-se PEEP para minimizar auto-PEEP – transitoriamente – ou iniciar ventilação de alta frequência oscilatória – com MAP semelhante à utilizada na ventilação convencional, $\uparrow 2 \text{ cmH}_2\text{O}$ se houver hipoxemia. FR inicial 10Hz, com $\text{Ti}=33\%$, Amplitude que oscile até linha de cintura - controlada pela PaCO_2 .
- ECMO é última tentativa, podendo-se tentar correção cirúrgica durante ou logo após a sua utilização.

2. Intraoperatório:

- Indicação do momento cirúrgico é controverso. Atualmente, evidências sugerem indicação assim que ocorra redução da pressão pulmonar, indicado por $\downarrow$ da FiO_2 necessária, $\downarrow$ do gradiente de PaO_2 pré/pós ductal, além de ecocardiograma, geralmente entre 3 e 5 dias de vida. ⁷
- Evitar rápida expansão do pulmão ipsilateral, não utilizando-se de rotina a drenagem pleural ipsilateral ^{8,9};
- Redução das vísceras com fechamento primário ou com uso de tela de Gortex®.

3. Pós-operatório:

- Fentanil (2mcg/kg) ou morfina (0,1 mg/kg) para dor;
- Acompanhamento radiológico demonstra gradativa $\downarrow$ do desvio mediastinal e lenta expansão pulmonar, durante semanas.
- Manter valores habituais de hidratação.

- Realizar desmame da ventilação e, se houver hipertensão pulmonar, considerar óxido nítrico.

RESULTADOS:

Recentemente, dados apontam 75,8 a 86,3% de sobrevida quando se excluem as malformações incompatíveis com a vida. Grande parte dos RN que sobrevivem não necessitam óxido nítrico, HFOV ou ECMO, desde que não ocorra lesão pulmonar devido a iatrogenia na ventilação, além da não indicação de drenagem pleural profilática^{8,9,10}.

REFERÊNCIAS:

1. Adzick NS, Harrison MR, Glick PL, et al. Diaphragmatic hernia in the fetus: Prenatal diagnosis and outcome in 94 cases. J Pediatr Surg 1985;20:357.
2. Geggel RL, Murphy JD, Langleben D, Crone RK, et al. Congenital diaphragmatic hernia: arterial structural changes and persistent pulmonary hypertension after surgical repair. J Pediatr 1985;107:457-64.
3. Berdon WE, Baker DH, Amoury R. The role of pulmonary hypoplasia in the prognosis of newborn infants with diaphragmatic hernia and eventration. Am J Roent 1968;103:413-21
4. Moffitt ST, Schule KF, Sahni R, Wung JT, Myers M, Stolar CJH: Preoperative cardiorespiratory trends in infants with congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg 30: 604-11, 1995.
5. Wung JT: Mechanical ventilation using conventional infant respirators. Neonatology for the Clinician 1993. Edited by Pomerance J. J. and Richardson, C.J. Norwalk, CT, Appleton & Lange.
6. Wung JT, James LS, Kilchevsky ES, James E: Management of infants with severe respiratory failure and persistence of the fetal circulation, without hyperventilation. Pediatrics 76: 488, 1985.
7. Haugen SE, Linker D, Eik-Nes S, Kufaas T, Vik T, Eggen BM, Brubakk AM. Congenital diaphragmatic hernia: determination of the optimal time for operation by echocardiographics monitoring of the pulmonary artery pressure. J Pediatr Surg 1991;26:560-2.
8. Sakai H, Tamura M, Hosokawa Y, Bryan AC, Barker GA, Bohn DJ. Effect of surgical repair on respiratory mechanics in congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr 1987;111:432.
9. Cloutier R, Fournier L, Levasseur L. Reversion to fetal circulation in congenital diaphragmatic hernia: A preventable postoperative complication. J Pediatr Surg 1983;18:551-4.
10. Boloker J, Wung JT, Stolar CJH: Congenital diaphragmatic hernia in 120 infants treated consecutively with permissive hypercapnea/spontaneous respiration/elective repair. J Pediatr Surg 2002; 37: 357-66.

CARDIOPATIAS CONGÊNITAS

Jorge Yussef Afiune

Regina Aparecida Chiarini Zanetta

1 INTRODUÇÃO

As cardiopatias congênitas que se manifestam no período neonatal constituem um grupo de doenças que apresentam, na maioria das vezes, um quadro bastante expressivo não só pela gravidade como pela rápida evolução e comprometimento do quadro sistêmico.

• INCIDÊNCIA e EPIDEMIOLOGIA

- As cardiopatias congênitas representam a categoria mais comum de defeito ao nascimento, abrangendo aproximadamente 25% de todas as malformações congênitas e 50% das causas de óbitos por malformações congênitas.
- Ocorrem em aproximadamente 8-10/1000 nascimentos vivos, excluindo canal arterial nos prematuros. A incidência tem permanecido relativamente constante no tempo e variando pouco entre as populações.
- Cerca de 40% a 50% das CC são diagnosticadas logo na 1ª semana de vida e representam cerca de 30% dos óbitos durante todo período neonatal. As CC mais comuns no período neonatal encontram-se listadas na tabela 1.
- Aproximadamente 25% dos pacientes com CC apresentam também outras malformações, podendo envolver o sistema musculoesquelético (9%), sistema nervoso central (8%), rins e/ou trato urinário (5%) ou trato gastrointestinal (4%) e 1,8% podem apresentar fissura palatina.

2 APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A apresentação clínica das cardiopatias congênitas no período neonatal depende:

- da natureza e severidade do defeito cardíaco;
- das alterações ocorridas na vida intrauterina;
- das alterações decorrentes da circulação transicional:

- **fechamento do canal arterial**
- **diminuição da resistência vascular pulmonar**

A maioria das cardiopatias se apresenta no RN através de uma ou mais das seguintes síndromes clínicas:

- **Cianose**
- **Insuficiência cardíaca e baixo débito sistêmico**
- **Sopro cardíaco**
- **Arritmia**

Observa-se ainda um aumento do número cardiopatias diagnosticadas na vida intrauterina (**diagnóstico fetal**), havendo uma nítida predominância do diagnóstico das anormalidades mais graves comparada às cardiopatias mais simples.

3 CLASSIFICAÇÃO

As cardiopatias congênitas podem ser agrupadas levando-se em consideração o mecanismo fisiopatológico de apresentação da doença (tabela 1).

De maneira geral, as cardiopatias que não apresentam restrição ao fluxo sanguíneo pulmonar predominam os sinais de ICC e naquelas com fluxo pulmonar restrito ou com mistura inadequada de sangue entre as circulações arterial e sistêmica predominam sinais de hipoxemia.

- Cardiopatias congênitas com fluxo pulmonar dependente do canal arterial (tipo atresia pulmonar)
 - Cardiopatias que se apresentam com **cianose acentuada e fluxo pulmonar diminuído**.
- Cardiopatias congênitas com fluxo sistêmico dependente do canal arterial (tipo atresia aórtica ou S.hipoplasia do coração esquerdo)
 - Cardiopatias que se apresentam com **baixo débito sistêmico e fluxo pulmonar aumentado** e pouca cianose.
- Cardiopatias congênitas com circulação em paralelo (tipo Transposição das grandes artérias)
 - Cardiopatias que se apresentam com **cianose acentuada e fluxo pulmonar aumentado**
- Cardiopatias congênitas com mistura intracardíaca

- Cardiopatias em que há mistura cardíaca (shunt esquerda-direita e direita-esquerda) e se apresentam com sinais de **ICC** e **fluxo pulmonar aumentado** podendo apresentar **cianose discreta ou moderada**.
- Cardiopatias congênicas com shunt esquerda-direita
 - Cardiopatias que se apresentam com sinais de **ICC** e **fluxo pulmonar aumentado**, sem cianose.

Tabela 1: Apresentação clínica e radiológica das cardiopatias congênicas e sua relação com o grupo de cardiopatia de acordo com a classificação fisiopatológica: TVP: trama vascular pulmonar; SHCE: síndrome de hipoplasia do coração esquerdo; CIV: comunicação interventricular; DSAV: defeito do septo atrioventricular; PCA: persistência do canal arterial

Apresentação Clínica	RX de tórax	Grupo de Cardiopatia
Cianose Intensa.	TVP diminuída	CC com fluxo pulmonar dependente de canal arterial: Atresia Pulmonar
	TVP normal ou aumentada	CC com circulação em paralelo: Transposição das grandes artérias
Baixo débito sistêmico (cianose discreta ou ausente)	TVP aumentada	CC com fluxo sistêmico dependente do canal arterial: Atresia aórtica (SHCE)
ICC (taquidispnéia, taquicardia) e Cianose discreta ou moderada.	TVP aumentada	CC com mistura intracardiaca: Tronco arterial comum, Conexão anômala total de veias pulmonares
ICC (taquidispnéia, taquicardia) sem cianose.	TVP aumentada	CC com shunt esquerda-direita: CIV, DSAV, PCA

4.1- CC COM FLUXO PULMONAR DEPENDENTE DO CANAL ARTERIAL

Este grupo compreende uma grande variedade de cardiopatias congênicas que tem em comum o fato do fluxo pulmonar ser dependente, total ou parcialmente, do canal arterial. Estas patologias apresentam uma obstrução ao fluxo pulmonar que pode ser uma estenose ou atresia pulmonar, sendo que o quadro clínico principal é o de cianose acentuada que surge à medida que o canal arterial se fecha após o nascimento.

A- Estenose pulmonar

Definição:

A obstrução ao fluxo pulmonar pode ocorrer em vários níveis anatômicos: 1- na via de saída do ventrículo direito (estenose infundibular); 2- na valva pulmonar; 3- na região supravalvar pulmonar ou nas artérias pulmonares.

A estenose pulmonar valvar é a segunda forma mais comum de cardiopatia congênita, sendo que a estenose crítica é menos comum. Define-se estenose pulmonar valvar importante quando existe um gradiente sistólico máximo VD-AP maior que 60mmHg. Conceitualmente define-se **estenose pulmonar crítica** quando existe uma obstrução severa ao fluxo pulmonar associada a um **shunt direita –esquerda através do forame oval**. A estenose pulmonar crítica pode estar associada à presença de um ventrículo direito hipoplásico, hipertrófico ou mesmo dilatado. Geralmente a pressão sistólica do VD nesta situação é muito elevada desde a vida intra-uterina, o que acarreta uma grande hipertrofia ventricular direita e conseqüente alteração na complacência ventricular direita levando a um aumento da pressão do átrio direito e shunt direita-esquerda através do forame oval, o que é responsável pela cianose apresentada pelo RN. Além disto pode ocorrer ainda disfunção ventricular direita ou insuficiência tricúspide.

Quadro clínico:

O exame clínico nesta situação geralmente revela um RN muito cianótico, sem desconforto respiratório importante e que apresenta um sopro sistólico em ejeção na área pulmonar com uma 2ª bulha hipofonética ou normal na área pulmonar. Pode ocorrer ainda um sopro sistólico em regurgitação na área tricúspide (insuficiência tricúspide).

O RX de tórax geralmente mostra uma área cardíaca normal ou discretamente aumentada, sendo a trama vascular pulmonar diminuída.

O ecocardiograma é o método de escolha para a confirmação diagnóstica, sendo que a estabilização do RN deve ser feita mesmo antes da confirmação ecocardiográfica do diagnóstico.

Manejo Inicial:

- Uso de prostaglandina E1;
- Otimização da ventilação e oxigenação, não havendo qualquer impedimento para o uso de oxigênio mesmo em alta concentração;
- Reposição volêmica adequada, não havendo restrição para infusão de volume.
- Correção dos distúrbios ácido-básicos e eletrolíticos;
- Evitar hipotensão arterial sistêmica, podendo ser utilizadas drogas como a dopamina e dobutamina em doses baixas.

Tratamento definitivo:

- Assim que o diagnóstico é confirmado no exame ecocardiográfico, deve-se procurar realizar a dilatação da valva pulmonar através de **cateterismo intervencionista**, método este que apresenta excelentes resultados nesta situação. Vale ressaltar que mesmo após uma dilatação pulmonar efetiva o RN mantém por alguns dias um quadro de cianose que decorre da disfunção ventricular direita que eles apresentam, podendo se necessário manter o uso de prostaglandina E1 por alguns dias após o procedimento.

B - Atresia pulmonar com septo interventricular íntegro

Definição:

Esta entidade pode ser comparada à síndrome de hipoplasia do coração esquerdo, só que do lado direito.

Neste entidade ocorre uma atresia completa da valva pulmonar, podendo o VD ter vários graus de hipoplasia. Existe um regime de hipertensão no VD, certo grau de insuficiência tricúspide, shunt direita-esquerda através do forame oval e shunt esquerda-direita através do canal arterial, sendo o fluxo pulmonar totalmente dependente do canal arterial. A presença de fístulas entre as artérias coronárias e a cavidade ventricular direita são freqüentes e muitas vezes o fluxo coronariano é dependente do regime de hipertensão do VD, estando estes RN sujeitos a ocorrência de isquemia miocárdica ou infarto.

Quadro clínico:

O exame clínico mostra um RN muito cianótico, geralmente sem desconforto respiratório importante e que apresenta um sopro sistólico em regurgitação na área tricúspide (insuficiência tricúspide) uma 2ª bulha única em área pulmonar normofonética, podendo ser audível um sopro sistólico ou contínuo na região infraclavicular esquerda (canal arterial).

O RX de tórax geralmente mostra uma área cardíaca um pouco aumentada principalmente às custas do átrio direito, sendo a trama vascular pulmonar diminuída.

O ECG pode mostrar sinais de sobrecarga ventricular direita ou esquerda, a depender do grau de hipoplasia ventricular direita.

O ecocardiograma é o método de escolha para a confirmação diagnóstica, sendo que a estabilização do RN deve ser feita mesmo antes da confirmação ecocardiográfica do diagnóstico.

Em algumas situações pode ser necessário realizar o cateterismo cardíaco, principalmente quando se pretende definir a anatomia da circulação coronariana ou se pretende realizar a atrioseptostomia.

Manejo inicial:

- Uso imediato de prostaglandina E1;
- Otimização da ventilação e oxigenação, não havendo qualquer impedimento para o uso de oxigênio mesmo em alta concentração;
- Reposição volêmica adequada, não havendo restrição para infusão de volume nesta situação.
- Correção dos distúrbios ácido-básicos e eletrolíticos;
- Evitar hipotensão arterial sistêmica, podendo ser utilizadas drogas como a dopamina e dobutamina em doses baixas.
- Considerar a realização de atrioseptostomia com balão quando houver uma comunicação interatrial muito pequena e restritiva

Tratamento definitivo:

- Nos pacientes com VD hipoplásico ou naqueles que apresentam circulação coronariana dependente do VD a melhor opção cirúrgica é a realização de um “shunt” sistêmico pulmonar (Blalock Taussig modificado)
- Nos pacientes onde o VD apresenta um tamanho normal deve-se procurar restabelecer a conexão entre o VD e as artérias pulmonares através de uma ampliação da via de saída do VD e valvotomia pulmonar (cirúrgica) ou mesmo através do cateterismo cardíaco. Vale ressaltar que mesmo nesta situação pode ser necessário realizar um Blalock-Taussig modificado para garantir um fluxo pulmonar adequado nos primeiros dias após o procedimento.

C- Tetralogia de Fallot / Atresia pulmonar com CIV

Definição:

Esta patologia consiste na associação de vários defeitos sendo eles: Obstrução na via de saída do VD por desvio ântero-superior do septo infundibular; Comunicação interventricular subaórtica; Cavalgamento da valva aórtica sobre a CIV; Hipertrofia ventricular direita. Quando esta doença se apresenta no RN geralmente a estenose infundibular é muito severa ou existe uma obstrução total na via de saída do VD sendo que o fluxo pulmonar fica praticamente dependente do canal arterial.

Quadro Clínico:

O exame físico geralmente mostra um RN muito cianótico que apresenta uma 2ª bulha hiperfonética em área pulmonar (devido ao cavalgamento aórtico), uma 1ª bulha hiperfonética em área tricúspide, podendo ser audível um sopro sistólico ou contínuo na região infraclavicular esquerda (correspondendo ao canal arterial). Por vezes pode-se ouvir sopro contínuo no dorso (costas) que pode corresponder à presença de colaterais sistêmico-pulmonares originárias da aorta descendente.

A radiografia de tórax geralmente mostra uma área cardíaca de tamanho normal, um arco médio escavado, uma trama vascular pulmonar diminuída.

O ECG mostra na maioria das vezes sinais de sobrecarga ventricular direita ou biventricular.

Uma análise anatômica detalhada deve ser feita através do ecocardiograma, devendo ser dada especial atenção à anatomia das artérias pulmonares e da fonte do fluxo pulmonar (canal arterial, colaterais sistêmico-pulmonar). Caso o ecocardiograma não consiga definir com clareza estes aspectos, deve-se então pensar em realizar um cateterismo cardíaco.

Manejo inicial:

- Uso imediato de prostaglandina E1;
- Otimização da ventilação e oxigenação, não havendo qualquer impedimento para o uso de oxigênio mesmo em alta concentração;
- Reposição volêmica adequada, não havendo restrição para infusão de volume nesta situação.
- Correção dos distúrbios ácido-básicos e eletrolíticos;
- Evitar hipotensão arterial sistêmica, podendo ser utilizadas drogas como a dopamina e dobutamina em doses baixas.

Tratamento definitivo:

- Após estabilização inicial do quadro o RN deverá ser submetido a uma cirurgia cardíaca para garantir o fluxo pulmonar: Cirurgia paliativa de Blalock-Taussig modificado sendo que a correção total da cardiopatia é feita geralmente após o 1º ano de vida.
- Em algumas instituições e a depender da anatomia da cardiopatia pode-se realizar a correção total desta cardiopatia logo no período neonatal.

D- ANOMALIA DE EBSTEIN DA VALVA TRICÚSPIDE

Definição:

Caracteriza-se por um acolamento das cúspides da valva tricúspide (principalmente a septal) ocasionando uma “atrialização” de uma porção do VD. A valva tricúspide apresenta regurgitação importante, existe um grande “shunt” direita-esquerda através do forame oval e o fluxo pulmonar anterógrado é bastante diminuído. Este hipopfluxo pulmonar pode ser causado ou por uma atresia pulmonar anatômica associada ou em decorrência de um elevado grau de resistência vascular pulmonar e conseqüente atresia pulmonar funcional.

É freqüentemente associado a síndrome de Wolf Parkinson White, podendo ainda ocorrer hipoplasia pulmonar em decorrência de uma cardiomegalia maciça.

É uma doença extremamente grave quando se apresenta no feto ou no RN, sendo o prognóstico geralmente ruim.

Quadro clínico:

O quadro clínico principal é o de cianose acentuada desde as primeiras horas de vida, podendo apresentar também sinais de ICC (hepatomegalia) em decorrência da regurgitação tricúspide, além de sinais de baixo débito sistêmico.

Ausculata cardíaca mostra ritmo de galope com presença de 4ª bulha. Sopro sistólico em regurgitação pode estar presente na borda esternal esquerda.

O RX de tórax mostra uma aumento muito grande da área cardíaca, principalmente do AD e VD, sendo a trama vascular pulmonar diminuída

O ECG mostra sinais de sobrecarga atrial direita, podendo haver sobrecarga do VD ou do VE.

O ecocardiograma é o método de escolha para o diagnóstico devendo-se dar especial atenção à presença ou não de atresia pulmonar anatômica e ao grau de hipertensão pulmonar.

Manejo inicial:

- Otimização da oxigenação e ventilação
- Uso imediato de prostaglandina E1, para aumentar o fluxo pulmonar efetivo
- Medidas para reduzir a resistência vascular pulmonar: hiperventilação, alcalinização, óxido nítrico
- Uso de drogas vasoativas para manter uma adequada função miocárdica e pressão arterial sistêmica: dopamina e dobutamina.

Tratamento definitivo:

- As opções cirúrgicas são várias entretanto infelizmente não oferecem ainda bons resultados.
- Na presença de atresia pulmonar anatômica e de um VD funcionalmente pequeno, deve-se pensar na realização de um Blalock-Taussig modificado, podendo-se ou não fazer o fechamento cirúrgico da valva tricúspide (Exclusão do VD).
- Quando o VD é de bom tamanho e não apresenta sinais de disfunção, pode pensar em realizar o tratamento cirúrgico da valva tricúspide.
- Quando existe uma atresia pulmonar funcional, sugere-se que o tratamento clínico seja feito por pelo menos 15 dias até que haja uma redução da resistência vascular pulmonar. Com isso, pode haver uma melhora do fluxo pulmonar efetivo, e por conseguinte da cianose, deixando-se para realizar o tratamento cirúrgico da valva tricúspide além do período neonatal

E- “Ventrículo único” com atresia tricúspide**Definição:**

Existem inúmeras cardiopatias que se encontram no grupo da conexão atrioventricular univentricular, também conhecido como “ventrículo único”, onde existe um ventrículo principal e outro que é rudimentar ou mesmo inexistente. Em uma parte destas patologias pode haver ainda uma atresia pulmonar, sendo a apresentação clínica nesta situação muito semelhante à das patologias já descritas nesta seção, ou seja, cianose acentuada no RN.

A Atresia Tricúspide é a forma mais comum de “ventrículo único” e envolve uma ausência completa da valva tricúspide, não havendo comunicação entre o átrio direito e o ventrículo direito. Uma comunicação interatrial é obrigatória permitindo a passagem do sangue do AD para o AE. O VD é hipoplásico e 90% dos pacientes apresentam uma CIV permitindo que o sangue passe do VE para o VD e daí para as artérias pulmonares. Uma boa parte dos pacientes apresenta estenose ou atresia pulmonar ou ainda um CIV restritiva, o que limitaria o fluxo pulmonar tornando-o por vezes dependente do canal arterial.

Quadro clínico:

O exame físico geralmente mostra um RN cianótico que apresenta uma 1ª bulha hiperfonética em área mitral (mostrando dominância ventricular esquerda), uma 2ª bulha

normal ou diminuída em área pulmonar, podendo ser audível sopro sistólico ou contínuo na região infraclavicular esquerda (canal arterial) e sopro sistólico na borda esternal esquerda, baixa quando existir uma CIV restritiva.

A radiografia de tórax mostra uma área cardíaca de tamanho normal e uma trama vascular pulmonar diminuída.

O ECG nesta situação é bastante típico porque mostra uma acentuada sobrecarga ventricular esquerda, podendo ainda ter bloqueio divisional ântero-superior.

O ecocardiograma é o método de escolha para definição anatômica desta cardiopatia devendo-se dar especial atenção à comunicação interatrial (definir se é restritiva ou não) e à anatomia das artéria pulmonares e a fonte do fluxo pulmonar.

Manejo inicial:

- Uso imediato de prostaglandina E1;
- Otimização da ventilação e oxigenação, não havendo qualquer impedimento para o uso de oxigênio mesmo em alta concentração;
- Reposição volêmica adequada, não havendo restrição para infusão de volume nesta situação.
- Correção dos distúrbios ácido-básicos e eletrolíticos;
- Evitar hipotensão arterial sistêmica, podendo ser utilizadas drogas como a dopamina e dobutamina em doses baixas.
- Nas situações onde a comunicação interatrial é restritiva deve-se pensar na realização de uma atrioseptostomia com balão (cateterismo intervencionista).

Tratamento definitivo:

- Realização da cirurgia de Blalock-Taussig modificado para garantir o suprimento de fluxo pulmonar.
- A longo prazo, estes pacientes serão submetidos à operação de Glenn e Fontan (derivação cavo-pulmonar parcial e total).

4.2- CC COM FLUXO SISTÊMICO DEPENDENTE DO CANAL ARTERIAL

Este grupo de patologias inclui as lesões obstrutivas do lado esquerdo do coração que vão desde uma simples coarctação de aorta até uma síndrome de hipoplasia do coração esquerdo. Estas crianças geralmente se apresentam com quadro de choque cardiogênico que ocorre concomitantemente ao fechamento do canal arterial após o nascimento, ou com sinais progressivos de insuficiência cardíaca congestiva.

A- Estenose aórtica

Definição:

Anormalidades morfológicas da valva aórtica podem variar desde uma valva aórtica bivalvular sem disfunção até uma valva aórtica univalvar com obstrução severa e grande limitação ao fluxo sistêmico. Por definição considera-se estenose aórtica severa quando existe um gradiente sistólico máximo VE-AO maior que 60mmHg e estenose aórtica crítica quando a lesão valvar aórtica vem acompanhada de falência ventricular esquerda e sinais de choque cardiogênico. Os recém-nascidos que apresentam estenose aórtica crítica geralmente apresentam sofrimento ventricular esquerdo desde a vida intrauterina, sendo comum o achado de fibroelastose endocárdica. Com o fechamento do canal arterial após o nascimento, o ventrículo esquerdo passa a ser o responsável por todo o débito cardíaco sistêmico, sendo que na presença de disfunção miocárdica acentuada o quadro clínico de choque ou ICC deverá se instalar .

Quadro clínico:

O exame físico destes RN geralmente mostram sinais de choque e ICC como perfusão periférica lentificada, pulsos com amplitude globalmente diminuída, hipotensão arterial sistêmica, estertoração pulmonar, taquicardia e taquipnéia, além de poder ser auscultado sopro sistólico em ejeção na área aórtica e aórtica acessória. Vale ressaltar que nas situações de estenose aórtica crítica o sopro cardíaco poderá não ser audível, em decorrência do grau de disfunção ventricular.

Manejo inicial:

- Uso imediato de prostaglandina E1 (PGE1) com o intuito de melhorar o débito cardíaco sistêmico.
- Caso haja sinais de desconforto respiratório o RN deverá ser preferencialmente mantido em ventilação mecânica com uso de PEEP para diminuir o edema pulmonar,
- recebendo ainda sedação e analgesia.
- Suporte inotrópico deve ser utilizado nos RN com sinais de choque.

A confirmação diagnóstica é feita através da realização de um ecocardiograma, que geralmente é suficiente para a definição anatômica da lesão bem como de lesões associadas como coarctação de aorta ou lesões da valva mitral.

Tratamento definitivo:

Após esta definição diagnóstica e do manejo inicial, o RN deverá ser submetido, com a maior brevidade possível, a uma abertura da valva aórtica que pode ser feita

através de um cateterismo intervencionista e dilatação da valva através de cateter-balão ou através de realização de cirurgia cardíaca.

Vale ressaltar que em algumas ocasiões a estenose aórtica pode ser uma doença muito traiçoeira manifestando-se inicialmente através de um sopro cardíaco apenas e apresentando os sinais de ICC e choque de forma relativamente súbita ao final da 2ª semana de vida.

B- Coarctação de aorta (CoAo)

Definição:

A coarctação de aorta é um estreitamento anatômico na aorta descendente, mais comumente localizado na região de inserção do canal arterial (justaducatal). É comum estarem associadas outras anormalidades cardíacas como a valva aórtica bivalvular (em até 80% dos casos) e a comunicação interventricular (CIV) (em até 40% dos casos).

Quadro clínico:

No feto, o fluxo sistêmico para a aorta descendente é mantido pelo canal arterial. Após o fechamento pós-natal do canal arterial em um RN com coarctação de aorta crítica, o ventrículo esquerdo é submetido subitamente a uma grande sobrecarga sistólica e diastólica e na maioria das vezes entra em falência, aparecendo o quadro clínico clássico de hipoperfusão sistêmica (choque) e congestão pulmonar. Vale ressaltar que na CoAo o fluxo sistêmico não é completamente dependente do canal arterial, pois a obstrução do arco aórtico não é completa.

Manejo inicial:

- Uso imediato de PGE₁, sendo que em algumas situações o canal arterial pode responder à droga;
- Tratamento da falência respiratória: manejo da via aérea e otimização de ventilação e oxigenação. O uso de PEEP é muito útil para diminuir o edema pulmonar decorrente do aumento da pressão de átrio esquerdo e da pressão diastólica final do VE;
- Tratamento imediato dos sinais de choque: acesso vascular e suporte inotrópico, podendo ser usadas drogas como dopamina e dobutamina; Diuréticos podem ser utilizados para melhorar o edema pulmonar;
- Medidas gerais: sedação, analgesia e, se necessário, relaxante muscular. Tratamento dos distúrbios ácido-básico e eletrolíticos.

Tratamento definitivo:

- Cirúrgico: Deve ser feito o mais rápido possível, tão logo se consiga algum grau de estabilização do RN. Geralmente o procedimento cirúrgico é feito através de uma toracotomia lateral esquerda e sem uso de circulação extracorpórea. Naqueles RN com CoAo e grande CIV pode-se optar pela correção total dos defeitos neste período (esternotomia mediana e circulação extracorpórea) ou pela correção da CoAo e realização de uma bandagem da artéria pulmonar.
- Dilatação com balão: Este procedimento fica indicado para situações especiais onde o procedimento cirúrgico não pode ser feito.

C- Interrupção do Arco Aórtico (IAAo)**Definição**

Consiste em uma patologia do arco aórtico onde ocorre a atresia de um segmento do arco aórtico.

Existem 3 subtipos anatômicos de IAAo, baseado na localização da interrupção:

- Tipo A: distal à subclávia esquerda;
- Tipo B: entre a subclávia esquerda e a carótida esquerda;
- Tipo C: entre o tronco braquiocefálico direito e a carótida esquerda.

O tipo anatômico mais comum é o Tipo B, sendo que cerca de 99% dos pacientes apresentam ainda uma grande CIV associada, podendo ainda ocorrer anormalidades da valva aórtica ou estenose subaórtica.

Quadro clínico:

Nestes RN o fluxo sistêmico para o segmento inferior do corpo é completamente dependente do canal arterial e é proveniente da artéria pulmonar, podendo haver assim uma cianose diferencial com saturação de O_2 menor nas pernas do que nos braços. Caso o canal arterial esteja restritivo observaremos ainda uma diferença na medida da pressão arterial entre estes segmentos.

O fluxo através do canal arterial na IAAo é bidirecional, sendo pulmonar-aorta na sístole e aorto-pulmonar na diástole. Sendo assim, não se podem tomar medidas que diminuam muito a resistência vascular pulmonar pelo risco de roubo de fluxo diastólico da aorta descendente.

Manejo inicial:

- Uso imediato de PGE_1 ; geralmente a reposta é muito boa à infusão da droga;
- Tratamento da falência respiratória quanto presente: manejo da via aérea e otimização de ventilação e oxigenação. Procurar manter uma saturação de O_2 no

membro superior direito em torno de 95% e nos membros inferiores de 88%. Para tanto deve-se evitar o uso de elevadas concentrações de O₂ e de medidas ventilatórias que reduzam muito a resistência vascular pulmonar;

- Tratamento imediato dos sinais de choque quando presentes: acesso vascular e suporte inotrópico, podendo ser usadas drogas como dopamina e dobutamina;
- Medidas gerais: sedação, analgesia e, se necessário, relaxante muscular.

Tratamento dos distúrbios ácido-básico e eletrolíticos

Tratamento definitivo:

O tratamento definitivo nesta situação é a Cirurgia. Esta deverá ser feita tão logo se consiga uma estabilização hemodinâmica do RN. A melhor opção cirúrgica é a correção total do defeito através de esternotomia mediana, fazendo-se a reconstrução do arco aórtico e o fechamento da CIV. Em situações especiais pode optar pela correção parcial do defeito realizando-se a reconstrução do arco aórtico e uma bandagem da artéria pulmonar através de toracotomia lateral esquerda, principalmente em situações de CIV's múltiplas.

D- Síndrome de Hipoplasia do Coração Esquerdo (SHCE)

Definição:

A SHCE representa um grupo bastante heterogêneo de malformações anatômicas cuja característica principal é a presença de um VE muito pequeno (hipoplásico) com as valvas aórtica e mitral hipoplásicas ou atrésicas. Sendo assim, o VD é o responsável pelos fluxos pulmonar e sistêmico através do canal arterial, e a proporção entre estes fluxos dependerá do balanço entre as resistências de cada território (pulmonar e sistêmico).

Quadro clínico:

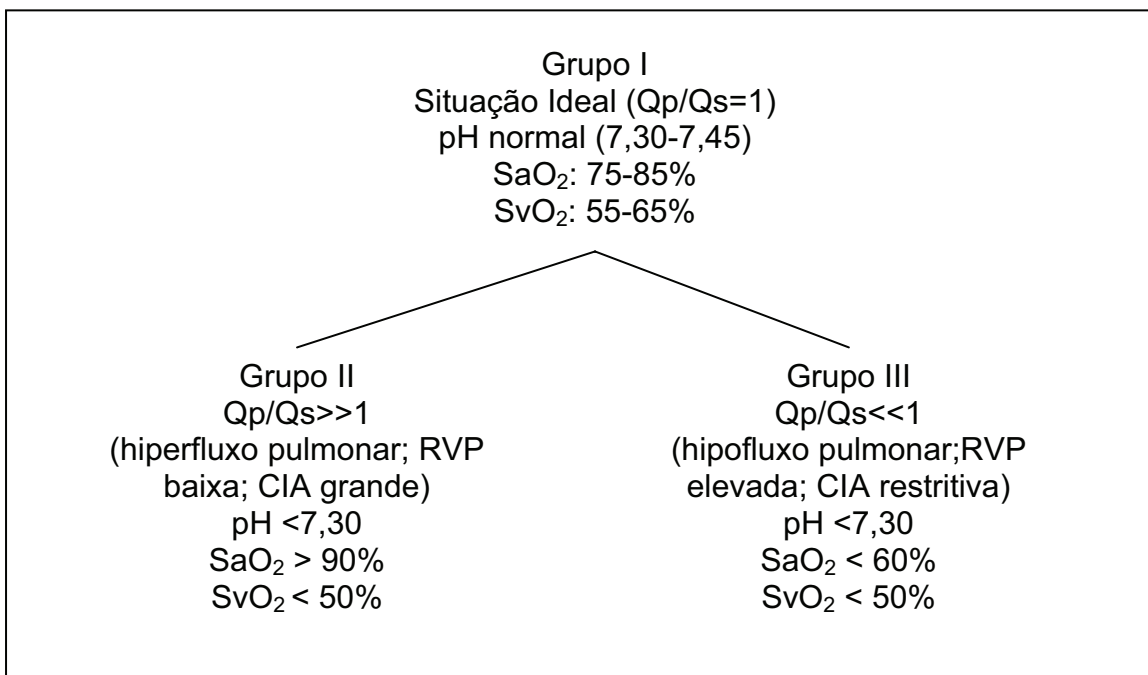
A apresentação clínica da SHCE dependerá basicamente de dois fatores: 1-Patência do canal arterial 2-Balanço entre as resistências vascular pulmonar e sistêmica (RVP e RVS). Estes dois fatores são fundamentais para a determinação da relação entre os fluxos pulmonar e sistêmico (Qp/Qs), que idealmente deve ficar em torno de 1 nesta patologia.

- À medida que a RVP diminui, o fluxo sangüíneo é orientado preferencialmente para o território pulmonar reduzindo assim o fluxo sistêmico através do canal arterial. Com isto, ocorre um aumento compensatório da frequência cardíaca e do débito cardíaco total na tentativa de melhorar o débito sistêmico. O VD começa a sofrer uma sobrecarga volumétrica ocorrendo assim um aumento das

pressões de enchimento ventricular e com isso sinais clínicos como taquipnéia, desconforto respiratório e hepatomegalia. A cianose geralmente é muito discreta, havendo uma saturação de O_2 em torno de 90%, o que decorre do estado de hiperfluxo pulmonar e do alto retorno venoso pulmonar para o átrio esquerdo. Com o aumento do fluxo pulmonar ocorre uma redução progressiva do fluxo sistêmico surgindo os sinais de hipoperfusão sistêmica tais como perfusão periférica inadequada, pulsos arteriais filiformes, hipotensão arterial, acidose metabólica, oligúria, culminando com uma situação de choque cardiogênico.

- Outra forma de apresentação da SHCE ocorre quando há uma constrição e fechamento do canal arterial, havendo assim uma instalação súbita de sinais de ICC e choque. Os pulsos periféricos ficam filiformes. A perfusão renal, hepática, coronariana e do sistema nervoso central são rapidamente comprometidas ocorrendo paradoxalmente um aumento da perfusão pulmonar. Nesta situação podemos observar um grau de acidose metabólica severa com uma PO_2 elevada (70-100mmHg)

Uma avaliação criteriosa da gasometria arterial e venosa podem indicar com muita precisão a situação hemodinâmica de um RN com SHCE conforme mostrado no quadro abaixo:



Manejo inicial:

- Uso imediato de Prostaglandina E1
- Manobras ventilatórias com intuito de aumentar a resistência vascular pulmonar e, com isto, aumentar o débito sistêmico:
 - FiO₂ baixa (21-25%), procurando manter a SaO₂ em torno de 80%;
 - Hipoventilação controlada, procurando manter PCO₂ em torno de 45mmHg;
 - PEEP em torno de 6 a 8mmHg pode ser utilizado
- Tratamento imediato dos sinais de choque quando presentes: acesso vascular e suporte inotrópico, podendo ser usadas drogas como dopamina e epinefrina em doses baixas.
- Medidas gerais:
 - sedação, analgesia e, se necessário, relaxante muscular;
 - tratamento dos distúrbios ácido-básico e eletrolíticos.
- Nos pacientes do Grupo III, que apresentam uma CIA restritiva e um acentuado grau de hipoxemia, deve-se considerar a realização de Atrioseptostomia com balão (cateterismo intervencionista). Nestes pacientes, as manobras ventilatórias são orientadas para diminuir a resistência vascular pulmonar (hiperventilação).

Tratamento definitivo

- O manejo inicial é apenas paliativo sendo que o tratamento definitivo é cirúrgico, que deve ser feito tão logo se consiga algum grau de estabilização clínica e recuperação da função de órgãos acometidos pelo baixo débito (rins, fígado, SNC e miocárdio)
- As opções cirúrgicas existentes hoje já mostram uma acentuada melhora nos resultados, possibilitando uma sobrevida em torno de 70 a 80% dos RN, sendo elas:
 - Operação de Norwood (Estágio I)
 - Transplante cardíaco

4.3- CC COM CIRCULAÇÃO EM PARALELO

Neste grupo de cardiopatias encontram-se aquelas que apresentam transposição das grandes artérias, onde o retorno venoso sistêmico é orientado para a aorta e o retorno venoso pulmonar orientado para a artéria pulmonar, mantendo-se uma circulação em paralelo, sendo a manifestação clínica principal a cianose.

A- Transposição das grandes artérias

Definição:

Nesta doença a aorta origina-se do ventrículo morfológicamente direito enquanto a artéria pulmonar origina-se do ventrículo morfológicamente esquerdo, resultando em uma situação onde as circulações ficam em paralelo, ou seja, o retorno venoso sistêmico vai para a circulação sistêmica enquanto o retorno venoso pulmonar vai para a circulação pulmonar.

Quadro clínico:

Após o nascimento os RNs com TGA ficam totalmente dependentes de alguma mistura entre as duas circulações, que é feita através do forame oval ou do canal arterial.

A cianose é o sinal principal e ocorre já nas primeiras horas de vida sendo muito intensa, podendo ou não ser acompanhada de desconforto respiratório. Na presença de TGA com CIV geralmente a cianose é menos acentuada e são freqüentes sinais de ICC, como desconforto respiratório.

O exame físico revela um precórdio normal, sendo a 2ª bulha hiperfonética e única em área pulmonar, e a 1ª bulha hiperfonética em área tricúspide. Geralmente não se auscultam sopros cardíacos a não ser que haja a presença de outros defeitos associados como CIV ou estenose pulmonar.

A radiografia de tórax revela uma área cardíaca normal e uma trama vascular pulmonar aumentada.

O ECG mostra sinais de sobrecarga ventricular direita

O ecocardiograma é o método utilizado para confirmar o diagnóstico de TGA. Deve avaliar ainda: o tamanho do forame oval e definir se é restritivo ou não; o tamanho do canal arterial e a direção de fluxo através do mesmo; a morfologia dos ventrículos direito e esquerdo; anatomia das artérias coronárias; além da possível presença de outros defeitos associados (CIV, estenose pulmonar, coarctação de aorta, etc)

Diagnóstico diferencial principal: Hipertensão Pulmonar Persistente no RN- Nesta situação é obrigatória a realização de ecocardiograma para confirmação diagnóstica!!!

Manejo inicial:

1- Medidas para garantir uma mistura adequada entre as duas circulações:

- a. Prostaglandina E1: o fluxo esquerda-direita através do canal arterial aumenta o fluxo pulmonar efetivo e o retorno venoso pulmonar para o átrio esquerdo, o que aumentaria a mistura de sangue entre o átrio esquerdo e o direito, aumentando assim a saturação do VD e aorta.

- b. Atrioseptostomia com balão (cateterismo intervencionista): está indicada sempre que a comunicação interatrial for restritiva e/ou não houver melhora da oxigenação com o uso de prostglandina E1.
 - c. Medidas para reduzir a pressão pulmonar (aumentam o fluxo pulmonar e a mistura entre as circulações no nível atrial): hiperventilação, oxigenação e alcalinização.
- 2- Medidas para aumentar a saturação venosa mista (na TGA o fluxo sistêmico é recirculado do retorno venoso!)
- a. Otimização da ventilação e oxigenação: Ventilação mecânica, tratamento de causas pulmonares coexistentes (ex. Pneumotórax)
 - b. Redução do consumo total de oxigênio: Sedação, analgesia, relaxante muscular.
 - c. Aumento da liberação de oxigênio: drogas inotrópicas, tratamento da anemia.

Tratamento definitivo:

- Na era atual o tratamento definitivo para a TGA é a realização da Operação de Jatene (“Troca arterial”) logo no período neonatal.
- A Operação de Senning ou Mustard (“Troca Atrial”) ainda é realizada principalmente naqueles pacientes que não puderam ser operados no período neonatal.
- Na TGA com CIV, a operação de Jatene pode ser feita, em geral, até o 6º mês de vida.

4.4- CC COM MISTURA INTRACARDÍACA

Neste grupo de cardiopatias observa-se a presença de uma mistura intracardiaca em decorrência de um shunt esquerda-direita, acarretando sinais de ICC, associado à presença de shunt direita-esquerda, acarretando algum grau de cianose.

A- TRONCO ARTERIAL COMUM

Definição:

Esta doença consiste da presença de uma única artéria originando-se do coração e da qual emergem as artérias coronárias, as artérias pulmonares, os vasos da base e a aorta descendente. A valva trunca é geralmente malformada podendo apresentar espessamento, estenose e/ou insuficiência e existe ainda uma grande CIV na via de saída

ventricular. O arco aórtico desce à direita em cerca de 30% dos casos, podendo haver anomalias do arco aórtico em cerca de 10% dos casos. Cerca de 35% dos pacientes têm uma deleção do cromossoma 22 (22q11)

Quadro Clínico

Os sinais principais são os de insuficiência cardíaca (geralmente no final da 1ª semana de vida): taquipnéia, desconforto respiratório, taquicardia e hepatomegalia.

Cianose pode ocorrer, mas é muito discreta, estando mais relacionada ao grau de desconforto respiratório, sendo bem responsiva ao uso de oxigênio.

O exame físico revela um precórdio hiperdinâmico com impulsões sistólicas na borda esternal direita. A 2ª bulha é muito hiperfonética em área pulmonar e estalidos protossistólico são audíveis nesta região. Sopro sistólico em regurgitação está presente na borda esternal esquerda (CIV), podendo ainda haver sopro sistólico em ejeção ou aspirativo na área pulmonar (estenose ou insuficiência da valva trunca). Os pulsos arteriais são amplos e a pressão de pulso aumentada.

O RX de tórax mostra um aumento da área cardíaca além de um grande aumento da trama vascular pulmonar.

O ECG geralmente mostra uma sobrecarga biventricular.

O ecocardiograma é o método utilizado para confirmar o diagnóstico sendo que em algumas situações pode ser necessário realizar o cateterismo cardíaco para melhor elucidação diagnóstica, especialmente quando houver dúvidas no ecocardiograma.

Manejo inicial:

- Tratamento dos sintomas respiratórios: oxigenação, ventilação mecânica quando necessário (situações de desconforto respiratório acentuado)
- Tratamento dos sinais de ICC:
 - restrição da oferta hídrica (60 a 80% da necessidade diária),
 - uso de diuréticos, vasodilatadores, e inotrópicos (dopamina e dobutamina)
- Tratamento dos distúrbios metabólicos: observar possibilidade de hipocalcemia!!!
- Não há indicação para o uso de Prostaglandina E1 nesta patologia, a não ser que haja outra patologia associada, como por exemplo, uma interrupção do arco aórtico

Tratamento definitivo:

- Na era atual o tratamento cirúrgico desta cardiopatia já está indicado logo no período neonatal, sendo optado pela correção total do defeito cardíaco. O

tratamento medicamentoso é feito como parte da preparação para o tratamento cirúrgico.

- Naqueles pacientes onde o diagnóstico foi feito além do período neonatal, a indicação cirúrgica também deve ser o mais rápido possível, não devendo-se ultrapassar o 6º mês de vida em decorrência do alto risco de desenvolvimento de hipertensão pulmonar irreversível.

B- Conexão anômala total das veias pulmonares

Definição:

Nesta doença, todo o retorno venoso pulmonar drena no sistema venoso sistêmico e não no átrio esquerdo, havendo assim uma mistura completa entre os retornos venosos sistêmico e pulmonar. Desta forma o fluxo sistêmico é dependente de um “shunt” direita-esquerda obrigatório no nível do forame oval.

A conexão anômala das veias pulmonares pode ser feita nos seguintes locais: 1- Supracardiaca (geralmente na veia cava superior direita através da veia inominada); 2- Cardiaca (geralmente no átrio direito ou no seio coronariano); 3- Infradiafragmática (geralmente no sistema porta); 4- Mista (dois ou mais locais).

Quadro clínico:

O sinal clínico mais importante é a cianose associada a sinais de congestão pulmonar acentuada (taquidispnéia). Esta congestão decorre geralmente da presença de um forame oval restritivo ou de algum grau de obstrução no trajeto do retorno venoso pulmonar (conexão anômala de veias pulmonares obstrutiva), principalmente na conexão anômala infradiafragmática.

O exame físico revela impulsões sistólicas do VD, uma 2ª bulha muito hiperfonética e desdobrada na área pulmonar (sinal de hipertensão pulmonar acentuada). Um discreto sopro sistólico em ejeção pode ser auscultado na área pulmonar (sinal de hiperfluxo pulmonar) ou um sopro sistólico em regurgitação na área tricúspide (insuficiência tricúspide).

O RX de tórax geralmente mostra uma aumento da área cardíaca às custas do átrio e ventrículo direitos, entretanto na conexão anômala obstrutiva a área cardíaca geralmente está diminuída. A trama vascular pulmonar é sempre aumentada principalmente às custas de acentuada congestão venosa pulmonar.

O ECG mostra sinais de sobrecarga ventricular direita importante.

O ecocardiograma é o método de escolha para o diagnóstico devendo-se procurar determinar o trajeto da conexão anômala, a presença ou não de obstrução neste trajeto ou no forame oval.

Em situações onde o diagnóstico ecocardiográfico é duvidoso, deve-se sempre realizar o cateterismo cardíaco, principalmente quando o diagnóstico diferencial for em relação a Hipertensão pulmonar persistente no RN.

Manejo inicial:

- Tratamento imediato dos sintomas respiratórios: oxigenação e ventilação mecânica quando necessário (situações de desconforto respiratório acentuado)
- Tratamento dos sinais de ICC:
 - restrição da oferta hídrica (60 a 80% da necessidade diária),
 - uso de diuréticos para diminuir os sinais de congestão venosa pulmonar
- O uso de Prostaglandina E1 é controverso, mas pode ser realizado nas situações de conexão anômala obstrutiva para melhorar o fluxo sistêmico através do fluxo direita-esquerda que pode ocorrer neste canal arterial (decorrente do alto grau de hipertensão pulmonar).
- O cateterismo intervencionista deve ser realizado sempre que houver um forame oval muito restritivo (atriosseptostomia com balão)

Tratamento definitivo:

- O tratamento cirúrgico deve ser realizado o mais rápido possível, especialmente na conexão anômala obstrutiva, visto que nesta situação a resposta ao tratamento clínico geralmente não é muito boa.
- O tratamento cirúrgico nesta situação é corretivo, reorientando o retorno venoso pulmonar para o átrio esquerdo, e quando realizado em tempo oportuno costuma ter bom resultado cirúrgico.

4.5- CC COM “SHUNT” ESQUERDA-DIREITA

Neste grupo de cardiopatias encontram-se aquelas que apresentam exclusivamente “shunt” esquerda-direita. Apresentação clínica delas ocorre geralmente após a 2ª quinzena de vida, com sinais de ICC ou apenas detecção de um sopro cardíaco.

A) DEFEITO DO SEPTO VENTRICULAR (COMUNICAÇÃO INTERVENTRICULAR – CIV)

Definição:

É a causa mais comum de ICC na criança após o período neonatal. Estes defeitos podem ocorrer em qualquer região do septo interventricular, sendo mais comum na região perimembranosa.

Quadro clínico:

O quadro clínico dependerá do tamanho do defeito, da magnitude do hiperfluxo pulmonar e da presença ou não de defeitos associados.

O quadro clínico predominante é o de ICC (taquipnéia e desconforto respiratório, taquicardia, dificuldade de sucção) além de sopro cardíaco.

Nos defeitos de tamanho grande ou moderado, o quadro clínico de ICC aparece após a 2ª ou 3ª semana de vida, momento em que há diminuição da RVP e aumento acentuado do fluxo pulmonar.

Nos defeitos pequenos não se observam sinais de ICC e o único sinal clínico é a presença de sopro cardíaco, que pode aparecer desde o nascimento ou após a 1ª semana de vida.

O RX de tórax apresenta um aumento da área cardíaca além de aumento da trama vascular pulmonar, principalmente hilar. Nos defeitos pequenos, o RX de tórax é normal.

O ECG mostra sinais de sobrecarga biventricular, podendo haver predomínio do ventrículo direito quando o grau de hipertensão pulmonar é muito acentuado.

O ecocardiograma é o exame que confirma o diagnóstico e define a localização do defeito, podendo aferir o grau de hipertensão pulmonar e a presença de lesões associadas.

Manejo inicial:

- Tratamento dos sinais de ICC
 - Restrição da oferta hídrica (80% das necessidades basais), mantendo-se a oferta calórica adequada;
 - Uso de diuréticos (furosemida 1 a 4mg/Kg/dia), vasodilatadores (captopril 0,3-1,0mg/Kg/dia) e digoxina (10mcg/Kg/dia).

Tratamento definitivo:

- O tratamento definitivo dos defeitos com grande repercussão hemodinâmica é a correção cirúrgica precoce do defeito, que atualmente pode ser feito mesmo no RN, embora seja raramente necessário indicar sua correção nesta faixa etária. Sugere-se que esta correção seja feita até o 6º mês de vida.
- Já os defeitos pequenos pode ocorrer fechamento espontâneo em cerca de 50% dos casos até o final do 1º ano de vida.

B) DEFEITO DO SEPTO ATRIOVENTRICULAR FORMA TOTAL**Definição:**

Consiste em uma combinação de vários defeitos: (1) comunicação interatrial tipo ostium primum (2) comunicação interventricular na via de entrada (3) valva atrioventricular única. É uma doença muito freqüente em crianças com trissomia 21 (cerca de 40%).

Quadro clínico:

O quadro clínico predominante é o de ICC (taquipnéia e desconforto respiratório, taquicardia, dificuldade de sucção) além de um acentuado grau de hipertensão pulmonar. Estes sintomas aparecem após a 2ª semana de vida, após a redução da RVP.

Sopros cardíacos quando presentes são geralmente pouco intensos, havendo uma nítida hiperfonese de P2 (hipertensão pulmonar).

O RX de tórax mostra aumento global da área cardíaca além de aumento da trama vascular pulmonar.

O ECG mostra bloqueio divisional ântero-superior (eixo do QRS no 4º quadrante) além sobrecarga biventricular com predomínio do ventrículo direito.

O ecocardiograma é o exame que confirma o diagnóstico.

Manejo inicial:

- Tratamento dos sinais de ICC
 - Restrição da oferta hídrica (80% das necessidades basais), mantendo-se a oferta calórica adequada;
 - Uso de diuréticos (furosemda 1 a 4mg/Kg/dia), vasodilatadores (captopril 0,3-1,0mg/Kg/dia) e digoxina (10mcg/Kg/dia).

Tratamento definitivo:

- O tratamento definitivo deste defeito é a correção cirúrgica total, a qual deve ser feita até o final do 1º ano de vida. Nas crianças mais sintomáticas e naquelas portadoras de trissomia 21 sugere-se que a correção cirúrgica seja feita até o 6º mês de vida. Embora a correção cirúrgica possa ser feita no RN, esta indicação é rara nesta faixa etária.

C) PERSISTÊNCIA DO CANAL ARTERIAL**Definição:**

É uma doença de grande importância para a população de RN pré-termo, podendo trazer complicações importantes para a evolução desta população. Um canal arterial patente está presente aproximadamente em todos prematuros com menos de 27 semanas de idade gestacional. A incidência de canal com repercussão hemodinâmica é inversamente proporcional à idade gestacional: com 48 a 72 horas de vida, o risco é de 20% até 77% nos RN com menos de 29 semanas caindo para 12% nos RN com 34 a 37 semanas de idade gestacional.

No prematuro, as complicações do canal arterial sintomático são decorrentes do hiperfluxo pulmonar e do roubo de fluxo aórtico.

Quando ocorre no RN de termo, a PCA não costuma trazer muita repercussão clínica no período neonatal, sendo que estas crianças vão apresentar sinais de ICC após 1º mês de vida.

No prematuro, a morbidade do canal arterial sintomático relaciona-se às consequências decorrentes do aumento das necessidades de suporte ventilatório devido a diminuição da complacência pulmonar, predispondo-os às complicações da ventilação (pneumotórax, atelectasia, hemorragia pulmonar, displasia broncopulmonar e óbito) e da perfusão periférica diminuída: íleo abdominal, acidose láctica, aumento do risco de hemorragia intraventricular, enterocolite necrotizante e insuficiência renal.

Grupo de risco:

Dentro da população de RN pré-termo podemos observar algumas características que tornam o RN mais susceptível à ocorrência da PCA bem como de suas complicações, formando assim um **grupo de alto risco para PCA**:

- RN com idade gestacional menor que 34 semanas ao nascimento (principalmente quando menor que 30 semanas);

- Presença de doença de membrana hialina;
- Uso de surfactante exógeno.

Os RN que se enquadrarem neste grupo devem ser observados rigorosamente quanto aos sinais clínicos de PCA e ao diagnóstico ecocardiográfico e tratamento precoce.

Morbidade relacionada ao canal arterial sintomático:

Quadro clínico: Depende da magnitude do “*shunt*” esquerda-direita através do canal arterial (hiperfluxo pulmonar) e do roubo de fluxo diastólico aórtico (hipoperfusão sistêmica).

- No RN pré-termo:
 - Piora do padrão respiratório: apnéia, taquipnéia, aumento do trabalho respiratório ou dos parâmetros ventilatórios (quando em ventilação mecânica);
 - Surgimento de sopro sistólico ou contínuo na região infraclavicular esquerda ou borda esternal esquerda baixa;
 - Precórdio hiperdinâmico (impulsões precordiais visíveis)
 - Pressão de pulso aumentada (maior que 30mmHg): pulsos amplos
 - Sinais de baixo fluxo sistêmico: Intolerância alimentar, oligúria (insuficiência renal)
- No RN de termo:
 - Sopro sistólico ou contínuo na região infraclavicular esquerda ou borda esternal esquerda
 - Os sinais de ICC são geralmente raros no RN, surgindo após o 1º mês de vida

O RX de tórax mostra um discreto a moderado aumento da área cardíaca, com um aumento da trama vascular pulmonar.

O ECG mostra sinais de sobrecarga ventricular esquerda ou biventricular.

O ecocardiograma é o método de escolha para realização do diagnóstico, e deve ser feito sempre que houver a suspeita do diagnóstico de PCA. No RN < 34 semanas de idade gestacional, deverá ser solicitado:

1. Aparecimento de sopro sistólico ou contínuo ou
2. RN $\geq$ 48 horas de vida e em ventilação mecânica

Diagnóstico ecocardiográfico de *shunt* grande: relação AE/Ao > 1,3:1 ou >1,5:1, dependendo do aporte de líquido e diurético, diâmetro do canal > 1,4mm e fluxo retrógrado na aorta descendente excedendo 30% do fluxo anterógrado.

achado ecocardiográfico	<i>shunt</i> E→D pequeno	<i>shunt</i> E→D moderado	<i>shunt</i> E→D grande
1.Tamanho do canal	< 1,5 mm	1,5 - 2,0 mm	> 2 mm
2.relação AE/Ao	< 1,4:1	1,4:1 -1,6:1	1,6-1
3.fluxo diastólico em Ao descendente	principalmen anterógrado, caindo a zero	zero a reversão discreta (< 40% do fluxo retrógrado)	reversão através da diástole
pico de velocidade do fluxo anterógrado na diástole	< 30 cm/s	30-50 cm/s	> 50cm/s

Manejo inicial:

- RN pré-termo:
 - Otimização do suporte ventilatório;
 - Restrição da oferta hídrica (80% das necessidades diárias)
 - Uso de diuréticos
 - Se necessário corrigir 1.anemia visando manter hematócrito acima de 40% a 45% e 2. distúrbio ácido-básico.
 - Uso de drogas vasoativas quando houver sinais de baixo débito sistêmico (dopamina, dobutamina)
- RN de termo
 - Uso de diurético e digital, após o aparecimento dos sinais de ICC.

Tratamento definitivo:

- Farmacológico: **indometacina**

- Inibidor do metabolismo da ciclo-oxigenase, bloqueando a síntese da mais importante prostaglandina (PG) na regulação da permeabilidade do canal arterial: a PGE₂.
- Eficácia :
 - 1. Fechamento do canal arterial em 70 a 90% dos prematuros. A eficácia é inversamente relacionada à idade gestacional na ocasião do início da administração da droga.
 - 2. O uso profilático (primeiras 24 horas de vida), previne hemorragia intraventricular graus III e IV e diminui necessidade de ligadura cirúrgica. Não oferece qualquer vantagem adicional em diminuir a morbidade relacionada ao canal arterial.
- Tabela 8. Esquema de doses(mg/kg) de acordo com peso de nascimento e idade pós natal

Peso Idade	1º dose	2º dose	3º dose
< 1250g (0 a 7 dias)	0,2	0,1	0,1
> 1250g ou > 7 dias	0,2	0,2	0,2

intervalo: 12 e 36 horas após a 1º dose.

modo de administração: infusão EV lenta em 20 a 30 minutos.

• **Contra indicações:**

- Creatinina sérica > 1,6 mg/dl
- Débito urinário < 1ml/kg/h
- Evidência de sangramento. enterocolite necrotizante e plaquetas abaixo de 50000/mm³.

• **Complicações:**

- Função renal: Diminuição do débito urinário, aumento da concentração de uréia e creatinina séricas, hiponatremia, hiperpotasemia.

- Diátese de sangramento: diminuição da atividade plaquetária e aumento do tempo de sangramento.

- Enterocolite necrotizante

- Isquemia cerebral?: diminui 25% a 60% da velocidade de fluxo sanguíneo cerebral.

- **Recorrência:**

- Reabertura do canal pode ocorrer em 20% a 30% dos casos em até uma semana após o tratamento.

- A recorrência é diretamente relacionada à idade gestacional (23% em $RN \leq 26$ semanas de idade gestacional versus 9% em $RN > 26$ semanas), a idade de administração da indometacina (reabertura é menor quando indometacina é administrada nos primeiros 2 dias versus após 1 semana de vida) e fechamento completo do canal.

- Regime de tratamento prolongado diminui a incidência de reabertura mas mostrou aumentar a mortalidade.

ESQUEMA DE TRATAMENTO:

Rn menor que 34 semanas de idade gestacional, ≥ 48 hs de vida, em ventilação mecânica ou com sopro sistólico ou contínuo → solicitar ecocardiograma.

Ecocardiograma mostrando relação AE/Ao $> 1,3:1$ ou $> 1,5:1$ (dependendo da administração de líquido e diurético) e diâmetro do canal arterial $> 1,4\text{mm}$, tratar com indometacina, excluídas contraindicações para uso da droga.

Repetir o ecocardiograma 24 a 48 horas após a 3º dose.

Adendo - Prostaglandina E1 (PGE1)

A PGE1 tem sido utilizada desde o ano de 1970 para manter o canal arterial patente naquelas crianças com cardiopatias dependentes do canal arterial. É ainda um potente vasodilatador sistêmico e pulmonar.

Todo RN que apresentar um teste de hiperóxia negativo ou que apresentar quadro de choque nas primeiras três semanas de vida tem alta probabilidade de apresentar uma cardiopatia congênita grave “canal-dependente”, sendo portanto obrigatório o uso imediato de PGE1, mesmo antes da confirmação diagnóstica.

Nos RN com cardiopatia tipo atresia pulmonar (fluxo pulmonar dependente do canal arterial) ou transposição das grandes artérias espera-se uma melhora dos níveis de saturação em 10 a 15 minutos de infusão contínua da droga.

A falta de resposta à droga pode significar (1) que o diagnóstico feito esteja incorreto, (2) que o canal arterial não seja responsivo à PGE1 (ex: RN com mais que 20 dias de vida) (3) ou que não exista canal arterial.

A deterioração clínica do paciente após a instituição da PGE1 é rara e denota cardiopatias onde há uma dificuldade de escoamento do retorno venoso do átrio esquerdo, acentuando-se os sinais de congestão pulmonar. Estas cardiopatias incluem: 1. TGA com forame oval muito restritivo, 2. conexão anômala total de veias pulmonares obstrutiva, 3. atresia mitral com forame oval restritivo.

Estes pacientes devem realizar com a máxima urgência um ecocardiograma ou mesmo cateterismo cardíaco.

▪ **Administração da PGE1**

- A PGE1 deve ser administrada através de um acesso venoso calibroso, preferencialmente central, através de infusão contínua. A utilização de acesso venoso periférico não calibroso só deve ser feita por breve período de tempo, enquanto se providencia um acesso venoso mais seguro.
- Deve-se procurar infundir a PGE1 em uma linha venosa exclusiva para ela, evitando-se realizar “bolus” de outras medicações ou volume na mesma linha venosa (elevado risco de efeitos colaterais).
- Dose utilizada: 0,01 a 0,05mcg/Kg/min.
- Preparação sugerida:
 - 5mcg/ml: 100mcg de PGE1 em 20 ml de diluente (Soro glicosado ou fisiológico)

- A velocidade de infusão de uma dose de 0,01mcg/Kg/min, em ml/hora, será: Peso do RN (Kg) x 0,12 ml/h
- Efeitos colaterais:
- Apnéia: É o principal efeito colateral e ocorre em até 20% dos RN. Em algumas situações, caso o RN ainda não esteja intubado, o neonatologista deve avaliar a possibilidade de fazê-lo eletivamente antes de iniciar o uso de PGE1, caso contrário deve ficar muito vigilante para a possibilidade de apnéia nas primeiras 6 horas de infusão da droga.
- Hipotensão arterial sistêmica (15%), Hipertermia (15%), “rash”cutâneo (10%), taquicardia ou bradicardia (10%), convulsões (4%), parada cardíaca (1%).

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- Afiune, JY, Ebaid, M. Cardiopatias congênitas com insuficiência cardíaca congestiva. In: Segre, CAM. Perinatologia - Fundamentos e Prática. 1ed. São Paulo: Sarvier, pp.651-8, 2002.
- Colucci, WS, Braunwald E. Fisiopatologia da insuficiência cardíaca. In: Tratado de Medicina Cardiovascular. 6. ed. São Paulo: Roca Ltda., pp. 506-510, 2003.
- Revisão: Braunwald E, Zipis DP, Libby P. Heart Disease - A textbook of Cardiovascular Medicine. 6. ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001.
- Connell ME, Elixson EM. The neonate with Suspected Congenital Heart Disease. Crit Care Nurs, 25(3): 17-25, 2002.
- Flanagan, MF, Yeager SB, Weindling SN. Cardiac disease. In: Avery MA, Fletcher MG, MacDonald MG. Neonatology: Pathophysiology and Management of the newborn. 5. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999.
- Friedman WF, Silverman N. In: Braunwald E, Zipis DP, Libby. Heart Disease- A textbook of Cardiovascular Medicine. 6. ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001.
- Tradução: Cardiopatia congênita no lactente e na criança. In: Tratado de Medicina Cardiovascular. 6. ed. São Paulo: Roca Ltda., pp.1551-1635, 2003.
- Marino, BS, Geoffrey, LB, Wernowsky, G. Diagnosis and Management of the newborn with suspected congenital heart disease. Clinics in Perinatology, 28 (1), 91-133, 2001.
- Brennan, P, Young, ID. Congenital heart malformations: aetiology and associations. Semin Neonatol, 6: 17-25, 2001.
- Siegfried BH, Henderson TO. Cardiology. In: Hopkins, J. The Harriet Lane Handbook: A manual for Pediatric House Officers. 16.ed. Philadelphia: Mosby, 2002.
- Zanetta, RAC. Insuficiência cardíaca. In: Segre CAM. Perinatologia- Fundamentos e Prática. 1.ed. São Paulo: Sarvier, pp.659-70, 2002.
- Fanaroff. Approach to the neonate with heart disease. In: Fanaroff A, Martin, RJ. Neonatal - Perinatal Medicine. 6. ed. Philadelphia: Mosby, pp. 1129-58, 1997.

PÓS-OPERATÓRIO DE CIRURGIA CARDÍACA

Carlos AC Pedra

Marcelo B Jatene

Arlindo Riso

Procedimentos cirúrgicos e percutâneos

As operações cardíacas podem ser classificadas como procedimentos com o coração aberto ou fechado. As primeiras necessitam de cardioplegia e instalação de circulação extra-corpórea (CEC) para reparos intra-cardíacos enquanto que as segundas são realizadas principalmente em vasos fora do coração. São exemplos das primeiras: a correção da comunicação interventricular (CIV), da tetralogia de Fallot e da transposição completa das grandes artérias. Dentre as segundas, são exemplos a operação de Blalock-Taussig, a secção e sutura do canal arterial (ou clipagem no período neonatal), a correção de coartação de aorta e a bandagem da artéria pulmonar.

As operações ainda podem ser divididas entre paliativas, como por exemplo a realização de uma anastomose de Blalock-Taussig em um paciente portador de tetralogia de Fallot, e as correções totais, como por exemplo a ventriculoseptoplastia em paciente portador de CIV.

Nas últimas 2-3 décadas também houve um avanço marcante do cateterismo intervencionista ou terapêutico. Hoje em dia, estima-se que mais de 60% das cardiopatias congênitas possam ser tratadas ou paliadas no laboratório de cateterismo. Um glossário dos procedimentos cirúrgicos e percutâneos mais freqüentemente empregados são expostos a seguir.

Glossário

Anastomose de Blalock-Taussig: Conexão entre a artéria subclávia e a artéria pulmonar ipsilateral. Na confecção da anastomose, a própria artéria subclávia pode ser seccionada e conectada diretamente na artéria pulmonar (anastomose clássica) ou um tubo de Goretex é utilizado para a interposição, preservando-se o fluxo distal para a artéria subclávia (anastomose modificada).

Cirurgia de Jatene: Secção e reposicionamento das grandes artérias em pacientes com transposição completa das grandes artérias, aliado a translocação das artérias coronárias.

Cirurgia de Senning ou Mustard: Redirecionamento intra-atrial do fluxo do retorno venoso pulmonar para o ventrículo direito e do retorno venoso sistêmico para o ventrículo esquerdo em pacientes com transposição completa das grandes artérias.

Cirurgia do tipo Fontan: Utilizadas para corações univentriculares. Existem inúmeras técnicas, mas basicamente as veias cavas superior e inferior são conectadas na artéria pulmonar.

Cirurgia de Glenn: Também realizada para pacientes portadores de corações univentriculares, como um passo anterior à cirurgia de Fontan. Caracterizada pela conexão entre a veia cava superior e a artéria pulmonar ipsilateral.

Cirurgia de Norwood (fase I): É utilizada para pacientes portadores da síndrome de hipoplasia do coração esquerdo e mais raramente para outras condições no período neonatal. Neste procedimento, o ventrículo direito assume o papel de principal câmara propulsora do coração. Existem várias técnicas cirúrgicas para o reparo, mas basicamente a aorta ascendente é reconstruída utilizando-se material sintético e parte do tronco da artéria pulmonar, que se mantém conectado ao ventrículo direito. A hipoplasia do arco transversal e do istmo, e a coartação de aorta são corrigidos utilizando-se material sintético ou autólogo. Ambas as artérias pulmonares são desconectadas do tronco e o fluxo pulmonar é mantido por uma anastomose sistêmico-pulmonar (Blalock-Taussig modificado).

Valvoplastias: Dilatações por cateter balão das valvas pulmonar, aórtica ou mitral.

Aortoplastia: Dilatação da aorta com cateter balão, que pode ou não ser acompanhada de implante de stent intravascular.

Angioplastia pulmonar: Dilatação da artéria pulmonar com cateter balão, que pode ou não ser acompanhada de implante de stent intravascular.

Fechamento percutâneo de defeitos septais: Oclusão da persistência do canal arterial, da comunicação inter-atrial ou interventricular e do forame oval pérvio com próteses intracardíacas variadas.

Embolizações: Oclusão de vasos diversos com próteses variadas.

Circulação extra-corpórea (CEC)

O sistema de circulação extra-corpórea é empregado para prover suporte cardio-pulmonar temporário durante o reparo cirúrgico dos defeitos congênitos, sendo composto

de vários elementos como mostra a figura 1. De modo geral, as veias cavas são canuladas e o sangue drena por gravidade até um reservatório venoso. Deste local, o sangue é bombeado por um sistema de roldanas para um oxigenador de membrana, seguido por um sistema de resfriamento/aquecimento. Após sofrer as trocas gasosas no oxigenador, o sangue arterializado é filtrado para remoção de microbolhas retornando ao coração por uma cânula inserida na aorta ascendente. A velocidade da bomba é regulada de forma a ajustar o fluxo ou débito cardíaco desejável para cada tipo de cirurgia. Outros filtros, monitores de segurança e pressão completam o sistema, que é operado por um especialista: o perfusionista.

Antes de se iniciar a circulação extra-corpórea, o paciente é plenamente anticoagulado com heparina, com monitoração do tempo de coagulação ativada, que deve girar em torno de 400 segundos.

A hemodiluição é utilizada durante a CEC a fim de otimizar o padrão de fluxo dentro das tubulações e reduzir a destruição dos componentes celulares do sangue, melhorando os resultados clínicos. Uma vez iniciada a CEC, a temperatura do paciente é reduzida a fim de se limitar ao máximo o consumo de oxigênio e as necessidades metabólicas do organismo. Hipotermia moderada é atingida com temperaturas entre 26-32° C, utilizada para a maior parte dos procedimentos cirúrgicos. Quando um período de fluxo lento ou parada circulatória total são necessários para reparos complexos (por exemplo: na Cirurgia de Norwood ou outras que necessitem de correção meticulosa e extensa do arco aórtico), a hipotermia profunda é empregada, atingindo-se temperaturas de até 16-18° C. Para garantir a proteção cerebral nestas situações, a cabeça é resfriada com gelo, e corticóides e barbitúricos são empregados. Um período de 30-60 minutos de parada circulatória total com hipotermia profunda é geralmente considerado seguro, sem efeitos neurológicos grosseiros adversos significativos.

Para permitir o reparo dos defeitos intra-cardíacos, o coração deve permanecer parado durante o ato cirúrgico. Isto é obtido através da utilização da solução cardioplégica que é injetada com baixas temperaturas nas coronárias pela raiz da aorta após o clampeamento da aorta ascendente. Esta solução contém potássio em altas concentrações (em torno de 20 mEq/l) e baixas concentrações de cálcio, promovendo uma redução do consumo de oxigênio do coração em cerca de 80-90%. Doses repetidas são administradas a cada 15-20 minutos. A proteção miocárdica é ainda completada com o uso de gelo picado espalhado por sobre o coração e mantendo-o descomprimido (vazio) com o uso freqüente ou contínuo de sondas aspiradoras.

Uma vez terminado o reparo cirúrgico, uma dose de solução cardioplégica aquecida é administrada e o clampeamento da aorta ascendente é removido. O coração progressivamente vai reassumindo o ritmo sinusal habitual e sua força contrátil. A temperatura é aos poucos elevada até 37° C e o ar removido do coração após oclusão da linha venosa. Os pulmões são ventilados e a necessidade de suporte farmacológico cardíaco é avaliada dependendo da situação hemodinâmica subjacente. Fios de marca-passo são suturados rotineiramente no epicárdio e o fluxo da CEC para a aorta ascendente é reduzido paulatinamente até que o paciente esteja totalmente fora do suporte cardio-pulmonar.

A presença de sangramentos cirúrgicos é verificada continuamente pelo cirurgião, a heparina é revertida com a administração de protamina e as cânulas são removidas. A caixa torácica é fechada por planos e os drenos deixados nas cavidades. Em alguns casos, principalmente quando há edema miocárdico importante, o esterno não é fechado a fim de melhorar o desempenho cardíaco. A caixa torácica fica protegida apenas pela pele ou por uma tela sintética, e o esterno é fechado após cerca de 48-72 horas, dependendo da evolução do quadro.

A CEC induz uma resposta inflamatória sistêmica, pelo contato do sangue com superfícies não endoteliais, liberando cininas, ativando o complemento e granulócitos. Ocorre aumento da permeabilidade capilar.

Efeitos deletérios da CEC

Síndrome da resposta inflamatória sistêmica

Febre

Disfunção cardíaca sisto-diastólica (6-18 horas pós CEC)

Edema pulmonar e da caixa torácica com redução da complacência pulmonar total

Edema miocárdico

Disfunção endotelial pulmonar com menor produção de óxido nítrico

Hipertensão arterial pulmonar

Vasoplegia periférica

Síndrome de extravasamento capilar

Hiponatremia com Na corpóreo total aumentado

Redução dos níveis de cálcio e magnésio séricos

Alteração do padrão de fluxo renal (mais cortical que medular)

Alterações neurológicas diversas (convulsões, mioclonias, tremores, rigidez, acidentes vascular cerebral)

Coagulopatias, principalmente de origem plaquetária

Imunodepressão

Redução da mobilidade do trato gastro-intestinal

Disfunção hepática transitória

Alterações na função da tireóide e paratireóide

Disfunção plaquetária e leucocitária com liberação de substâncias vasoativas

Cuidados especiais em cardiopatias específicas mais freqüentes

Comunicação interatrial (CIA) do tipo ostium secundum e comunicação interatrial tipo seio venoso com drenagem anômala parcial de veias pulmonares

O pós operatório destas lesões é relativamente simples com mortalidade de menos de 2% em crianças, adolescentes e adultos jovens. A ocorrência de baixo débito cardíaco é rara assim como a necessidade do uso de inotrópicos. Arritmias supraventriculares, sem repercussão hemodinâmica, são comumente observadas, raramente necessitando terapêutica específica. Graus variáveis de derrame pericárdico são observados em cerca de 30% dos pacientes, ocasionalmente levando a tamponamento cardíaco, tipicamente entre 2 e 5 dias de pós operatório. Um quadro clínico florido da síndrome pós-pericardiotomia pode também ser observado de 1 a 4 semanas após a cirurgia caracterizado por febre, mal estar geral, náusea, vômitos, dor abdominal, linfocitose, hepatoesplenomegalia e atrito pericárdico com derrame. O tratamento medicamentoso inicial do derrame pericárdico e da síndrome pós-pericardiotomia consiste na administração de aspirina em doses anti-inflamatórias, ou até corticóides se não houver resposta. A drenagem pericárdica deve ser realizada nos casos de tamponamento. “Shunt” residual ocorre em 1-2% dos casos, raramente necessitando de re-intervenção devido a sua pequena magnitude. Na presença de drenagem anômala parcial de veias pulmonares (geralmente as superiores direitas), a hipertensão arterial pulmonar pré operatória é mais freqüente, o que pode repercutir também no pós-operatório. Estes pacientes também apresentam arritmias mais freqüentes, as vezes com disfunção do nó sino-atrial. Sinais de obstrução de cava superior e de veia pulmonar superior direita devem ser sempre lembrados apesar destas complicações serem infreqüentes.

O pós operatório de pacientes com CIA tipo ostium secundum submetidos a implante percutâneo de próteses intracardíacas no laboratório de cateterismo cardíaco apresenta morbidade ainda menor que a correção cirúrgica, com tempo de internação de cerca de 24 horas. A ocorrência de arritmias e outras complicações sistêmicas é ainda menos comum. A embolização acidental do dispositivo é rara em mão experientes. “Shunt” residual é visto em cerca de 5% dos casos com os novos dispositivos, raramente requerendo reintervenção devido sua pequena magnitude. Estes pacientes devem ser mantidos sob terapêutica anti-plaquetária por cerca de 6 meses reduzindo o risco de fenômenos tromboembólicos para menos de 0,5% até que a endotelização da prótese possa se completar.

Comunicação interventricular (CIV)

O curso do pós-operatório da correção cirúrgica desta lesão depende da repercussão hemodinâmica do defeito antes da cirurgia e da localização da CIV no septo. Defeitos localizados na região adjacente ao septo perimembranoso, restritivos (menores que 50-60% do diâmetro do anel aórtico) geralmente apresentam evolução pós-operatória benigna, com mortalidade de menos de 2%. Arritmias são infreqüentes, entretanto a possibilidade de taquicardia juncional ectópica deve ser sempre lembrada na presença de taquicardia com QRS estreito inexplicada por outros fatores. Bloqueio atrioventricular total ocorre em menos de 5% dos casos. Fluxos residuais pelo retalho suturado em volta do defeito ocorrem em até 10% dos casos, suspeitados pela manutenção de sopro regurgitativo. Geralmente não são significativos, estimados em menos de 2-3 mm pela ecocardiografia. Entretanto, devido à disfunção do VE após a CEC, tais defeitos podem não ser bem tolerados resultando em fluxo pulmonar excessivo, insuficiência cardíaca e aumento importante das cavidades esquerdas, necessitando de revisão cirúrgica. Pacientes operados em idade mais avançada, com presença de hipertensão arterial pulmonar significativa pré operatória são de risco para apresentar crises de hipertensão arterial pulmonar no pós operatório. Tal cenário clínico é relativamente freqüente em nosso meio, onde encaminhamentos tardios são ainda comuns. Pacientes com CIVs musculares múltiplas podem necessitar de abertura do ventrículo esquerdo para abordagem adequada dos defeitos. Nesta situação, a ocorrência de baixo débito cardíaco por disfunção sistólica é mais freqüente e deve ser agressivamente tratada.

O tratamento percutâneo da CIV muscular trabecular com próteses intracardíacas vem sendo utilizado com resultados semelhantes aos cirúrgicos com índices de oclusão de 95% e morbi-mortalidade menores. O pós operatório destes casos é mais simples,

com períodos de internação de cerca de 24 horas sendo rara a ocorrência de complicações maiores. Lesões vasculares nos locais de punção podem ser observadas ocasionalmente. O uso de próteses para a oclusão percutânea da CIV perimembranosa foi introduzida recentemente com resultados iniciais animadores. O índice de oclusão é de 95% e a morbidade parece ser muito inferior à abordagem cirúrgica. Arritmias e graus variáveis de bloqueio podem ocorrer, sendo excepcional o bloqueio AV total. A embolização a

Ocidental do dispositivo é rara em mãos experientes.

Persistência do canal arterial (PCA)

O tratamento cirúrgico desta lesão (geralmente secção e sutura) geralmente cursa com pós operatório relativamente simples e mortalidade próxima a zero. Como é uma cirurgia extra-cardíaca, os efeitos deletérios da circulação extra-corpórea não são observados. Um aporte adequado de fluídos para cobrir as necessidades basais acrescidos das perdas pela abertura da cavidade torácica deve ser mantido. Atenção especial deve ser dada ao controle rigoroso da dor já que a via geralmente utilizada é a lateral esquerda com afastamento das costelas e estiramento dos nervos intercostais. Complicações são raras mas devem ser lembradas. Devido à manipulação cirúrgica local, lesões em estruturas adjacentes ao canal podem ser observadas: lesão do nervo laríngeo recorrente com aparecimento de rouquidão ou do frênico com paralisia diafragmática; lesão do gânglio cervical com aparecimento dos sinais da síndrome de Horner; lesão do ducto torácico ou seus tributários com derrame pleural quiloso e estenoses na artéria pulmonar esquerda ou aorta. A abordagem cirúrgica do canal arterial em neonatos prematuros e de baixo que não respondem à terapêutica medicamentosa tem sido realizado com segurança e eficácia, com mínima morbi-mortalidade. Nestes casos, geralmente a via utilizada é a extra-pleural e a técnica empregada é a clipagem. A taxa de fluxo residual tem se aproximado a zero com o uso de clips de última geração. Se houver fluxo residual, este costuma ser de dimensões limitadas e bem tolerado já que não há disfunção ventricular secundária a CEC.

O tratamento percutâneo do canal arterial tem sido empregado como modalidade terapêutica de eleição para pacientes portadores de PCA maiores de 5-6 kgs na maioria dos centros mundiais. Com o uso das novas próteses, o índice de oclusão é de 98-100% e a morbidade relacionada ao procedimento é mínima, podendo ser realizado em caráter ambulatorial. Lesões vasculares significativas no local de punção, embolizações dos

dispositivos e hemólise intra-vascular na presença de fluxo residual são complicações possíveis mas de ocorrência excepcional.

Defeito do Septo ÁtrioVentricular

O pós operatório de defeitos do septo átrioventricular do tipo parcial (ou seja, apenas com a presença de CIA, sem CIV) é relativamente simples, semelhante ao da CIA tipo ostium secundum. Entretanto a ocorrência de arritmias (graus variáveis de bloqueios, dissociações, taquicardia juncional ectópica) é mais freqüente. Se houver insuficiência grave das valvas atrioventriculares antes da cirurgia, o reparo cirúrgico deve corrigir este aspecto. O desenvolvimento de baixo débito cardíaco não é comum, e se presente deve levantar a possibilidade de insuficiência da valva AV esquerda associado ou não a lesões obstrutivas na via de saída do VE. De modo geral, a mortalidade é de menos de 5% em pacientes entre 2 e 5 anos, idade ideal para a realização da cirurgia.

O pós operatório dos defeitos do septo atrioventricular forma total já exige mais atenção. A idade mais indicada para correção deste defeito é entre 4 a 8 meses, com mortalidade de cerca de 5-10%. No pós operatório, podem ocorrer arritmias (as mesmas citadas para forma parcial), baixo débito cardíaco, crises de hipertensão pulmonar e insuficiência da valva AV esquerda. As crises de hipertensão pulmonar são mais freqüentes e graves em pacientes operados em idade mais avançada, especialmente acima de 9-12 meses. O reconhecimento e tratamento destas crises já foi discutido acima. Em vigência de baixo débito cardíaco, algumas possibilidades devem ser lembradas: disfunção miocárdica, lesões obstrutivas residuais na via de saída do VE com indicação de revisão cirúrgica, insuficiência ou estenose valvar esquerda com congestão venocapilar pulmonar e elevação das pressões em AE, e finalmente assincronismo cardíaco (dissociação AV com bradicardia) com indicação de marca-passo seqüencial. Pacientes portadores da forma total geralmente se beneficiam de uma estratégia pós-operatória visando uma contração judiciosa do intra-vascular com pressões atriais mais baixas através do uso de diuréticos e de vasodilatadores sistêmicos periféricos, principalmente na ocorrência de insuficiência valvar.

Conexão Anômala Total das Veias Pulmonares

Tal condição tem indicação formal de tratamento cirúrgico no período neonatal com mortalidade de menos de 10%. A principal preocupação pós-operatória é a monitoração das pressões em artéria pulmonar devido à possibilidade de ocorrência de crises de

hipertensão pulmonar. Além disto, estes pacientes freqüentemente apresentam congestão venocapilar pulmonar devido a dimensões reduzidas das câmaras esquerdas e (em alguns casos) das veias pulmonares intra-parenquimatosas. Por isto, beneficiam-se do uso judicioso de diuréticos, drogas lusitópicas e broncodilatadores. Deve-se também ter paciência até que haja uma melhor adaptação das câmaras esquerdas frente a um aumento da pré-carga em um VE com uma menor complacência. Arritmias supra-ventriculares podem estar presentes em até 20% dos casos e devem ser agressivamente tratadas se determinarem redução do débito cardíaco. Como nos casos de drenagem infradiafragmática é mais comum a presença de obstruções ao retorno venoso pulmonar, as crises de vasoespasma pulmonar e os sinais de congestão pulmonar pós-operatória são mais freqüentes e graves nestes pacientes.

Truncus Arteriosus

Tal condição deve ser operada antes dos 6 meses de vida, a fim de evitar o desenvolvimento de doença vascular pulmonar obstrutiva. A mortalidade cirúrgica é de cerca de 10%. A CIV é fechada com um retalho de pericárdio bovino e as artérias pulmonares são desconectadas da aorta ascendente e reconectadas ao VD, sendo necessário o uso de um tubo extra-cardíaco em alguns casos. Na presença de insuficiência ou estenose da valva truncal e obstruções no arco aórtico, a mortalidade cirúrgica é mais elevada e o curso pós-operatório tormentoso. Quando a correção é realizada em neonatos portadores de casos menos complexos, a evolução imediata parece ser mais previsível, com incidências menores de síndrome de baixo débito e de crises de vasoespasma pulmonar. Em lactentes maiores, tais complicações são mais freqüentes devido a disfunção sistólica de grau variável do VE aliado a um fluxo pulmonar torrencial, comumente encontrados no pré-operatório. A disfunção do VD também pode complicar o pós-operatório. Suporte inotrópico intenso e medidas para controle do vasoespasma pulmonar são aspectos universais no manejo destes pacientes. Entretanto, antes de instituir as medidas que visam reduzir as pressões na artéria pulmonar, a presença de CIVs residuais pelo retalho deve ser descartada pela ecocardiografia. O bloqueio AV total ocorre em cerca de 3-5% dos casos. Algumas arritmias, principalmente as ventriculares e a taquicardia juncional ectópica, podem complicar a evolução na UTI. É importante lembrar que este tipo de defeito está fortemente associado a síndrome de DiGeorge e suas variantes. Portanto, os cuidados já descritos em relação a utilização de sangue nestes pacientes devem ser tomados. Pelo mesmo motivo, o cálcio sérico deverá

ser monitorado cuidadosamente, com a reposição agressiva indicada nos casos de hipocalcemia.

Estenose pulmonar

A terapêutica de eleição para a stenose pulmonar valvar clássica é a dilatação da valva com cateter balão, sendo excepcional a necessidade de cirurgia, que é reservada para casos de displasia valvar. Os resultados são excelentes, com mínima morbidade mesmo em neonatos. Cuidados pós cateterismo incluem um aporte hídrico adequado, sendo frequentemente necessário a expansão do intravascular, por vezes mais agressiva, devido a complacência reduzida do ventrículo direito. Se houver reação infundibular dinâmica significativa constatada pela angiografia ou ecocardiografia, a utilização temporária (cerca de 3 meses) de beta bloqueadores (Propranolol) tem efeitos benéficos na redução do gradiente infundibular.

Estenose aórtica

A stenose aórtica valvar congênita pode ser tratada pela valvotomia cirúrgica ou pela valvoplastia por cateter balão, com resultados sobreponíveis entre as técnicas. A opção por uma destas modalidades está mais relacionada a experiência de cada serviço. Quando o anel aórtico ou a via de saída do VE são hipoplásicos, há necessidade de ampliação cirúrgica local. A valvotomia cirúrgica é realizada com baixos índices de mortalidade (< 5%) em crianças maiores. Nos neonatos, a mortalidade é bem mais alta devido a presença de comprometimento miocárdico subjacente e graus variáveis de hipoplasia de estruturas esquerdas. Na criança maior ou adolescente, o pós-operatório da valvotomia cirúrgica pode cursar com baixo débito discreto requerendo suporte inotrópico temporário. Tal complicação geralmente não está presente após a valvoplastia por cateter-balão. Arritmias, principalmente ventriculares, podem ocorrer devido a hipertrofia de VE e aumento do consumo de oxigênio, mas raramente cursam com repercussão hemodinâmica. A ocorrência de insuficiência aórtica pós cirúrgica e pós valvoplastia é comum e progressiva. Entretanto, é rara a insuficiência grave com necessidade de intervenção imediata ou precoce, e de troca valvar ou cirurgia de Ross. Nos casos de insuficiência aórtica, o uso judicioso de vasodilatadores sistêmicos pode contribuir para uma melhora no débito.

No neonato, o pós operatório da valvotomia cirúrgica é tormentoso, apresentando maior morbi-mortalidade. A utilização agressiva de inotrópicos e diuréticos se fazem necessárias, assim como ventilação mecânica e sedação prolongados. Por isto, a

valvoplastia por cateter balão é a modalidade terapêutica inicial de escolha na maioria das instituições. O procedimento é realizado pela via carotídea em alguns centros a fim de agilizar o procedimento e reduzir a morbi-mortalidade, com resultados muito bons. Neste caso, o intensivista deve ficar atento para possíveis alterações neurológicas (principalmente convulsões), que felizmente são infreqüentes.

Coartação de aorta

A cirurgia para correção desta lesão tem sido realizada com ótimos resultados e mortalidade próxima a zero quando não há outras lesões associadas e excluindo os neonatos. A técnica mais comumente empregada é a ressecção da área coartada e sutura término-terminal dos cotos remanescentes. A descrição das inúmeras outras técnicas foge aos objetivos desta revisão. Como também é uma cirurgia extra-cardíaca com abordagem por incisão lateral esquerda, as mesmas observações feitas anteriormente em relação ao aporte generoso de líquidos e controle rigoroso da dor devem ser aplicadas nestes pacientes. A ocorrência de hipertensão arterial paradoxal pós operatória é relativamente comum em todas as faixas etárias e deve ser controlada na unidade de terapia intensiva com infusão de Nitroprussiato de sódio e emprego subsequente dos inibidores de enzimas de conversão ou beta bloqueadores. A isquemia mesentérica pode seguir o reparo cirúrgico produzindo quadro clínico semelhante a enterite necrozante do neonatos e lactentes, requerendo terapêutica específica. A ocorrência de isquemia medular com paraplegia é rara, incidindo em menos de 0,5% dos casos. Tempos mais prolongados de clampeamento aórtico podem aumentar este risco. Lesões em estruturas adjacentes ao local da coartação também podem ser observadas no pós operatório, levando à complicações semelhantes às encontradas após a correção do PCA. Pacientes que permanecem hipertensos, com gradientes pressóricos > 20 mmHg entre os membros superiores e inferiores podem necessitar de revisão cirúrgica para reparo de coartação residual ou de cateterismo terapêutico, com uma aortoplastia sendo realizada cerca de 2 meses após a cirurgia. Pacientes com hipoplasia mais significativa de arco aórtico associado a lesões intracardíacas (CIV, obstruções na via de saída do VE, estenose mitral e fibroelastose) e neonatos com disfunção ventricular associada apresentam evolução pós operatória mais tormentosa. Nestes casos, geralmente há a necessidade de suporte inotrópico, principalmente se o reparo concomitante das lesões intracardíacas também for realizado sob CEC.

A dilatação com cateter balão da área coartada associada ou não ao emprego dos stents intravasculares no laboratório de cateterismo tem sido realizada em casos

selecionados com resultados sobreponíveis aos cirúrgicos e menor morbidade pós procedimento. Lesões arteriais no local de acesso podem acontecer especialmente em lactentes e crianças menores. A ocorrência de hipertensão arterial paradoxal é muito menos freqüente com esta técnica. A ocorrência de dissecções extensas e/ou rotura da aorta é excepcional. Um aporte hídrico adequado e o controle da dor intra-torácica são as principais medidas pós procedimento.

Transposição Completa da Grandes Artérias

Cirurgia de Jatene: É bem conhecido que estes pacientes evoluem com baixo débito nas primeiras 12 horas após a cirurgia, mesmo quando o reparo é de excelente qualidade. Neste período, o paciente deve ser mantido com suporte inotrópico, redução da pós-carga, e uso contínuo de agentes sedativos e paralisantes. O conceito fundamental em que se baseia o pós-operatório desta condição é a manutenção de um débito cardíaco adequado alicerçado em uma situação de alto fluxo e baixas pressões. A freqüência cardíaca elevada (160-190) nestes pacientes é fundamental para se atingir este objetivo. Por isto, situações onde há perda do ritmo sinusal com bradicardia são pouco toleradas. Pressões de enchimento no AE elevadas (> 8 mmHg) devem ser evitadas a todo custo para não distender excessivamente o VE. Da mesma forma, uma PA elevada, acima de 45 mmHg, deve ser reduzida otimizando a pós-carga. Uma PA discretamente reduzida (PAm 35 mmHg) em vigência de débito adequado é preferível, proporcionando uma redução da pós-carga ao VE e melhoria da relação oferta/consumo de oxigênio. Frequentemente estes pacientes já saem do centro cirúrgico recebendo vários inotrópicos, como milrinone e dopamina, que são mantidos na UTI. Se o débito cardíaco não for adequado, a utilização de adrenalina e nitroprussiato deve ser considerada (ver acima). Como já foi comentado, alguns centros utilizam rotineiramente a fenoxibenzamina como vasodilatador periférico por 3-5 dias. Estes neonatos devem sair do centro cirúrgico com cateter de Tenkoff instalado na cavidade abdominal. Se o débito não for adequado e as pressões de enchimento estiverem elevadas, a diálise deve ser iniciada imediatamente independente do fluxo urinário. Doses elevadas de diurético nas primeiras 12 horas de pós-operatório são pouco eficazes e podem levar a distúrbios metabólicos. Insuficiência coronariana pode seguir o reparo cirúrgico se a translocação das artérias coronárias não for tecnicamente satisfatória. Tal condição deve ser suspeitada quando há arritmias não explicadas por outras causas, disfunções ventriculares segmentares ao ecocardiograma e alterações eletrocardiográficas sugestivas. A angiografia na sala de cateterismo deve ser considerada para definição

diagnóstica e a reoperação ou revascularização percutâneas indicadas após particularização de cada caso. A mortalidade da cirurgia de Jatene para pacientes com transposição simples (só com CIA e/ou PCA) em nosso meio é de cerca de 10% nos melhores centros. Este prognóstico é pior quando há anomalias das origens ou trajeto das artérias coronárias como a presença de coronária intra-mural e óstio único.

Em pacientes com transposições complexas com CIV e hipertensão pulmonar ou associadas à anomalias do arco aórtico, a monitoração da pressão na artéria pulmonar é mandatória. Suporte inotrópico máximo deve ser utilizado nestes pacientes além de uma estratégia agressiva de sedação e analgesia. O desmame da ventilação deve ser postergado após total estabilização cardiocirculatória, o que as vezes pode levar 5-10 dias. O emprego da diálise peritonial é mais freqüente neste cenário clínico e, historicamente, mudou o prognóstico destes pacientes. Mesmo assim, a mortalidade pós-operatória ainda permanece elevada, em torno de 25%, especialmente quando a estratégia cirúrgica empregada é a correção de todos os defeitos em um único tempo.

A cirurgia de Jatene está classicamente indicada para pacientes com transposição simples até a terceira semana de vida ou até o terceiro mês naqueles com CIVs amplas, devido a persistência do padrão de hiperresistência arterial pulmonar. Em pacientes com encaminhamentos mais tardios, alguns centros indicam o “preparo rápido” do VE para cirurgia de Jatene. Tal procedimento consiste na bandagem de artéria pulmonar e confecção de uma anastomose de Blalock-Taussig, a fim de impor uma sobrecarga sistodiastólica ao VE e treiná-lo para manter um débito cardíaco adequado frente a circulação sistêmica após translocação das grandes artérias. Outros centros optam por uma conduta mais conservadora, realizando o reparo em nível atrial em pacientes acima dos 6 meses de vida, pelas técnicas de Mustard ou Senning, que necessitam de cuidados específicos, delineados abaixo.

Cirurgia de Mustard ou Senning: Estes pacientes toleram pouco contrações do intravascular, necessitando de pressões de enchimento em AD de 12-15 mmHg para manutenção de débito adequado. Pela extensa manipulação nos átrios, algumas arritmias, especialmente as supraventriculares, são relativamente comuns. Devem ser prontamente tratadas já que a manutenção do ritmo sinusal é fundamental para a otimização do débito cardíaco. A utilização de marca-passo seqüencial deve ser considerada nestes casos. Obstruções nos trajetos venosos sistêmicos intra-atriais podem levar a estase venosa, tanto em território da cava superior quanto da inferior. Por outro lado, obstruções no trajeto venoso pulmonar intra-atrial pode resultar em congestão venocapilar pulmonar e hipertensão arterial pulmonar. Quando presentes, o caso deve

ser individualizado quanto a possibilidade terapêutica por cateterismo ou revisão cirúrgica. Atenção deve ser dada também ao desempenho do VD como bomba sistêmica após saída da CEC, e um suporte inotrópico mais agressivo pode ser necessário. A mortalidade cirúrgica é de cerca de 10%.

Tetralogia de Fallot

A correção total desta condição é realizada com mortalidade de cerca de 5% com resultados imediatos e tardios extremamente satisfatórios. A principal complicação pós operatória é a disfunção sisto-diastólica do VD que tem origem multifatorial (CEC, cicatrizes cirúrgicas, hipertrofia ventricular com disfunção diastólica, assinergismo de contração por implante de retalhos na via de saída, hipóxia tecidual prévia, insuficiência pulmonar, obstruções residuais na via de saída). O diagnóstico é realizado na presença de síndrome de baixo débito aliado a achados ecocardiográficos típicos. A síndrome restritiva do VD pode acometer cerca de 50% dos pacientes, sendo caracterizada pela presença de fluxo anterógrado na artéria pulmonar e retrógrado nas veias sistêmicas durante a contração atrial no final da diástole, caracterizando disfunção diastólica grave do VD. A disfunção sisto-diastólica do VD, principalmente se associada a síndrome restritiva, deve ser tratada agressivamente com infusão generosa de fluidos objetivando atingir pressões elevadas em AD para manutenção do débito cardíaco. Valores de até 15-20 mmHg por vezes se fazem necessários para otimização da pré-carga. O uso de inotrópicos deve ser iniciado prontamente, com destaque para drogas com ação lusitrópica como os biperidínicos. Tais pacientes podem evoluir com coleções pleurais e abdominais serosas e tempo mais prolongado de ventilação mecânica, exigindo mais paciência do intensivista. Nesta situação, pacientes com pequenas comunicações interatriais ou interventriculares residuais podem evoluir com dessaturação sistêmica discreta (85-90%) devido a “shunts” D-E, o que tem efeito benéfico na manutenção da pré carga do VE, do débito cardíaco e da entrega tecidual de oxigênio. Devido a disfunção diastólica do VD, uma parte significativa do débito é mantido pela contração atrial. Portanto, arritmias supraventriculares que comprometem o ritmo sinusal, principalmente a taquicardia juncional ectópica, são altamente prejudiciais e pouco toleradas, devendo ser agressivamente tratadas. A incidência de bloqueio AV é de 3-5%.

Deiscências do retalho usado para oclusão da CIV ou a presença de CIVs musculares previamente não reconhecidas podem levar a fluxos E-D de grau variado entre os ventrículos. Tipicamente, tais pacientes toleram pouco estes defeitos residuais, mesmo quando “pequenos” (2-4 mm), evoluindo com hiperfluxo pulmonar significativo e

insuficiência cardíaca. A disfunção sistó-diastólica do VD aliado a má-adaptação do VE a uma sobrecarga volumétrica aguda explicam tal fenômeno. Portanto, em pacientes com síndrome de baixo débito, é obrigatório a pesquisa de CIVs residuais. Obstruções residuais graves podem permanecer após a ampliação na via de saída do VD e são caracterizadas pela presença de pressões sistólicas sistêmicas dentro do VD, estimadas pela ecocardiografia. A necessidade de realização de cateterismo diagnóstico/terapêutico e revisão cirúrgica deve ser individualizada nestes casos acima, dependendo do local e intensidade da obstrução.

O pós-operatório da correção total da atresia pulmonar com CIV (também chamada em alguns centros de Fallot extremo) possui aspectos semelhantes aos descritos acima. Entretanto, a presença e as dimensões das artérias pulmonares são fatores que influenciam os resultados e o curso no pós-operatório. Em pacientes com artérias pulmonares de dimensões satisfatórias, um tubo extra-cardíaco é interposto entre o VD e o tronco da artéria pulmonar, e a CIV é fechada. A evolução destes pacientes é muito semelhante àqueles com Tetralogia de Fallot, sendo feitas as mesmas considerações. Naqueles pacientes com artérias pulmonares de dimensões reduzidas aliado ou não a presença de colaterais sistêmico-pulmonares provenientes da aorta, a abordagem cirúrgica deve ser individualizada englobando procedimentos de “unifocalização” e realização de anastomose de Blalock-Taussig até reestabelecimento da continuidade VD-TP fechando ou não a CIV. A pormenorização de tais procedimentos foge ao objetivo desta revisão. De modo geral, naqueles pacientes submetidos a correção total com interposição de tubo e fechamento da CIV, a manutenção de pressões sistêmicas no VD e disfunção sistó-diastólica desta câmara com ICC direita são aspectos pós-operatórios importantes, requerendo recussitação volêmica e suporte inotrópico agressivos. A realização precoce de cateterismo deve ser considerada objetivando a dilatação de locais estenóticos para alívio da pós-carga do VD. O débito cardíaco é menos comprometido naqueles pacientes portadores de uma comunicação inter-atrial residual pelos motivos já expostos. Naqueles pacientes que permanecem com a CIV aberta, as obstruções residuais no tubo e/ou nas artérias pulmonares podem levar a quadro de cianose e dessaturação sistêmica grave. O uso de norepinefrina para aumentar a resistência vascular sistêmica e “forçar” o fluxo sanguíneo para o território pulmonar pode proporcionar uma melhora temporária da saturação até que o cateterismo seja realizado. O óxido nítrico também pode ser empregado temporariamente nestas 2 situações descritas, visando diminuir a resistência vascular pulmonar. Entretanto, a pós-carga elevada imposta ao VD nestes pacientes está mais associada a mecanismos anatômicos do que funcionais, devendo ser reduzida

principalmente por meio de medidas que aliviam as obstruções residuais (ex: cateterismo precoce).

Anastomose de Glenn e Cirurgias tipo Fontan

Tais cirurgias estão indicadas para pacientes portadores de corações univentriculares, com a anastomose de Glenn realizada entre 5 e 10 meses de idade e a cirurgia do tipo Fontan (derivação cavo-pulmonar total) entre 3 e 4 anos de idade. Os índices de mortalidade em nosso meio são de 5-10% e de 10-25%, respectivamente.

Na anastomose de Glenn, o fluxo pulmonar efetivo, e por conseguinte os níveis de saturação arterial sistêmica, dependem do retorno venoso sistêmico pela veia cava superior e seu esvaziamento adequado na artéria pulmonar. Condições anatômicas ou funcionais que prejudicam este padrão de fluxo levam a hipoxemia, que é a complicação mais freqüentemente encontrada no pós-operatório desta cirurgia. A otimização da volemia, com infusões generosas de fluídos é fundamental nestes pacientes. Pressões de até 15-20 mmHg na veia cava superior podem ser necessária para manutenção de um fluxo pulmonar efetivo adequado. Como o enchimento vascular pulmonar é realizado de forma venosa passiva, não dependente de uma pressão de perfusão, padrões de fluxos melhores são observados na diástole. Por isto, deve-se evitar a utilização de drogas que aumentem em demasia a FC ou que tem aspecto prejudicial sobre a função diastólica da câmara ventricular principal. Estes pacientes também se beneficiam da extubação precoce (se possível) já que a inspiração espontânea e o aumento da pressão negativa intra-torácica determinam um melhor retorno venoso sistêmico e, por conseguinte, melhor esvaziamento nas artérias pulmonares. É interessante notar que muitos destes pacientes apresentam hipertensão arterial sistêmica discreta e bradicardia no pós-operatório imediato, possivelmente atribuídas a discreto edema cerebral decorrente da dificuldade transitória de retorno venoso pela veia cava superior. Discreto edema da parte superior do corpo também pode ser observado pelo mesmo motivo, com melhora progressiva após adaptação à nova situação hemodinâmica. Apesar destes pacientes poderem cursar com síndrome do baixo débito cardíaco, a pré carga ventricular está relativamente preservada já que o fluxo venoso pela veia cava superior ainda está conectado a câmara ventricular. Se o paciente persistir com saturações reduzidas (< 70-75%) após a otimização da volemia, do débito cardíaco e do padrão de ventilação mecânica, uma investigação rigorosa para determinação da causa do fluxo pulmonar efetivo limitado se faz necessária. Entre as possíveis etiologias de hipoxemia nestes casos se encontram a hiperresistência vascular sistêmica (anatômica ou funcional), disfunção sistólica ou

diastólica do ventrículo principal, insuficiência ou estenose significativas da(s) valva(s) átrio-ventricular(es) sistêmica(s), estenoses de veias pulmonares, hiperresistência vascular pulmonar, estenoses de artérias pulmonares, estenoses na linha de sutura entre a veia cava superior e a artéria pulmonar, formação de trombos no circuito e abertura de colaterais veno-venosas ou de fístulas artério-venosas pulmonares. Apesar de alguns destes diagnósticos serem realizados pela ecocardiografia (preferencialmente transesofágica), o cateterismo cardíaco deve ser considerado precocemente no pós-operatório de Glenn em pacientes que não estão evoluindo satisfatoriamente. Além de aumentar a sensibilidade e especificidade diagnóstica, o cateterismo pode ter função terapêutica, fundamental nos casos de estenoses das artérias pulmonares ou da anastomose e na oclusão de colaterais ou fístulas. No caso de hipertensão arterial pulmonar secundária a utilização da CEC, o emprego do óxido nítrico pode ser necessário. Nestas situações o diagnóstico é realizado por um gradiente pressórico transpulmonar (TPm – AEm) elevado (> 10 mmHg).

O pós-operatório de cirurgias tipo Fontan é mais delicado e desafiador. Do ponto de vista hemodinâmico, a pré carga do ventrículo principal depende totalmente do retorno venoso pulmonar, que por sua vez depende do enchimento pulmonar que é realizado de forma passiva através de ambas as cavas, sem uma pressão de perfusão. Em outras palavras, o ventrículo principal deve superar as resistências vasculares sistêmica e pulmonar que se colocam em série. Este equilíbrio é delicado e dependente do ótimo funcionamento de vários fatores como a função sistólica e diastólica ventricular, a interação cardio-pulmonar, a integridade anatômica dos circuitos e as resistências vasculares pulmonar e sistêmica. Em pacientes de risco, deixa-se uma fenestração de cerca de 4 mm entre o “átrio venoso sistêmico” e o “átrio venoso pulmonar” a fim de promover um “shunt” D-E visando proporcionar uma pré-carga satisfatória do ventrículo principal e manter um débito cardíaco adequado as custas de uma dessaturação sistêmica discreta. Tal medida está associada a uma menor incidência de síndrome do baixo débito e de formação de coleções serosas.

A principal e mais temida complicação pós operatória é a síndrome do baixo débito, que tem prognóstico mais reservado nestes pacientes. O quadro clínico é caracterizado por anúria, presença de ascite e coleções pleurais, e saturações elevadas ($> 98\%$). De modo geral, ela é causada por uma drenagem inadequada do retorno venoso sistêmico nas artérias pulmonares secundária a diversos fatores. Entre eles se encontram a hiperresistência vascular sistêmica (anatômica ou funcional), disfunção sistólica ou diastólica do ventrículo principal, insuficiência ou estenose significativas da(s) valva(s)

átrio-ventricular(es) sistêmica(s), estenoses de veias pulmonares, hiperresistência vascular pulmonar, estenoses de artérias pulmonares, estenose nas linhas de sutura das anastomoses das cavas com a artéria pulmonar e formação de trombos no circuito. Como no pós-operatório da anastomose de Glenn, alguns destes diagnósticos são realizados pela ecocardiografia (preferencialmente transesofágica se possível) que norteia a estratégia terapêutica inicial a ser adotada. Entretanto o cateterismo cardíaco também deve ser considerado precocemente nestes pacientes que apresentam baixo débito no pós-operatório de Fontan. Além de aumentar a sensibilidade e especificidade diagnóstica, o cateterismo tem função terapêutica nos casos de estenoses das artérias pulmonares ou das anastomoses. A criação de uma fenestração na sala de cateterismo também deve ser considerada nos casos mais graves.

A principal medida clínica para tratamento/prevenção da síndrome do baixo débito no pós-operatório da cirurgia de Fontan é a otimização da pré-carga com infusão abundante de fluídos, atingindo-se pressões venosas de até 15-20 mmHg. Drogas inotrópicas e lusitrópicas potentes devem ser utilizadas sem demora na suspeita de baixo débito, sendo comum a associação entre a adrenalina e o milrinone. Nitroprussiato pode ser considerado para redução adicional da pós-carga. Alguns centros instalam um cateter de Tenkoff rotineiramente nestes pacientes, que deve ser utilizado precocemente na ausência de débito urinário. Coleções pleurais e abdominais devem ser drenadas a fim de otimizar a ventilação pulmonar. Cerca de 50% do volume retirado deve ser repostado em soluções coloidais. As mesmas observações feitas para cirurgia de Glenn no que se refere a técnicas de ventilação mecânica e extubação precoce para otimização do débito cardíaco se aplicam também no pós-operatório de cirurgia tipo Fontan. Se o paciente permanecer em baixo débito cardíaco após otimização clínica do funcionamento cardiovascular global e terapêutica intervencionista na sala de cateterismo (se indicado), considerações devem ser feitas para o desmanche (“take-down”) da cirurgia de Fontan e retorno à derivação cavo-pulmonar parcial (anastomose de Glenn).

Como estes pacientes submetidos à anastomose de Glenn ou derivação tipo Fontan possuem fluxo lentificado nos circuitos devido à ausência de pressão de perfusão, uma maior tendência a formação local de trombos é observada. Não existe uma uniformidade na literatura no que se refere a melhor estratégia anticoagulante para prevenir a ocorrência de fenômenos tromboembólicos nestes pacientes. As condutas variam em diversos serviços, mas de modo geral estes pacientes devem receber Heparina nas primeiras 48-72 horas de pós-operatório (25 U/kg/hora), sendo realizada uma transição para varfarínicos ou anti-plaquetários. A opção entre estas drogas de uso

oral deve se basear não só em protocolos locais como também na estratificação de risco de acordo com as características individuais de cada caso.

Síndrome de hipoplasia do coração esquerdo

A cirurgia de Norwood (ver glossário), indicada para neonatos com síndrome de hipoplasia de coração esquerdo e variantes anatômicas (alguns casos de estenose aórtica crítica), ainda possui mortalidade elevada em nosso meio, de cerca de 40-50%. O principal objetivo da estratégia pós-operatória é manter um equilíbrio entre as circulações sistêmica e pulmonar, com fluxos semelhantes em cada circuito ($Q_p = Q_s$). Isto é atingido quando as saturações sistêmicas de oxigênio se encontram entre 75-80%, assumindo que o débito cardíaco e a entrega tecidual de oxigênio sejam adequadas, com extração periférica normal e diferença artério-venosa de oxigênio de 20-25%. A coleta de amostras em veia cava superior para determinação da saturação venosa mista e extração periférica são aconselháveis para correta interpretação dos valores da oximetria sistêmica e estimativa do débito cardíaco. Com o equilíbrio entre os 2 circuitos, conseguimos manter um débito pulmonar suficiente para manter uma oxigenação satisfatória e um débito sistêmico suficiente para manter uma PA e entrega de oxigênio adequadas, evitando uma sobrecarga volumétrica excessiva da cavidade univentricular (VD morfológico) e insuficiência da valva tricúspide. Como o fluxo pulmonar depende do bom funcionamento da anastomose de Blalock-Taussig, todas as considerações feitas adiante para tal procedimento podem ser aplicadas aqui também. Algumas condições anatômicas (ex: coartação de aorta residual, anastomose de Blalock-Taussig de grande diâmetro > 3,5 mm) ou funcionais (ex: elevação da resistência vascular sistêmica ou queda da resistência vascular pulmonar) podem determinar um aumento da pressão de perfusão da aorta para a artéria pulmonar, resultando em hiperfluxo pulmonar, saturações elevadas (> 85%), dilatação do VD e insuficiência tricúspide e cardíaca. Tal cenário é extremamente prejudicial no que se refere a pressão de perfusão das artérias coronárias, resultando em insuficiência coronária e em um ciclo vicioso difícil de ser revertido se não for tratado prontamente. Excluindo as causas anatômicas que possam necessitar de reintervenção cirúrgica (anastomose de grande diâmetro > 3,5 mm) ou terapêutica por cateterismo (coartação residual), a terapêutica clínica do hiperfluxo consiste na tomada de medidas que visam aumentar a resistência vascular pulmonar e reduzir a resistência vascular sistêmica. O paciente deve ser ventilado em ar ambiente ou com mistura hipóxica em alguns casos. A hipercapnia permissiva (PCO_2 50-60 mmHg com pH de 7,30) deve ser objetivada usando técnicas ventilatórias como redução da frequência respiratória

mantendo-se o volume corrente, aumento do PEEP e acréscimo de tubulações no sistema para aumentar o espaço morto. A adição de CO₂ na mistura dos gases é utilizada em alguns centros, sendo controversa devido a possibilidade de causar toxicidade. Além disto, a alcalose metabólica deve ser corrigida. Por outro lado, outras condições anatômicas (ex: CIA restritiva devido a atrioseptectomia insuficiente, anastomose de Blalock-Taussig insuficiente, estenoses de artérias pulmonares) ou funcionais (ex: elevação excessiva da resistência vascular pulmonar) podem reduzir a pressão de perfusão entre aorta e pulmonar e determinar hipofluxo pulmonar associado a hipoxemia (Sat < 70%). Excluindo a dessaturação de causa pulmonar (“shunt” intraparenquimatoso) e causas anatômicas que necessitam de abordagem cirúrgica (CIA restritiva) ou percutânea (reabilitação da anastomose de Blalock-Taussig e artérias pulmonares) para resolução do quadro, o tratamento clínico da hipoxemia e baixo fluxo pulmonar consiste na adoção de medidas visando reduzir a resistência vascular pulmonar e aumentar a resistência vascular sistêmica. Isto é obtido otimizando o débito cardíaco e a saturação venosa mista de oxigênio. Além disto, drogas vasoativas que aumentem a resistência sistêmica como a norepinefrina podem ser empregadas. A estratégia respiratória consiste em aumentar a FiO₂, promover uma hiperventilação discreta e evitar fatores que produzam vasoconstrição pulmonar. Portanto o equilíbrio entre as 2 circulações pode ser modulado clinicamente por estratégias de ventilação mecânica e efeitos da utilização de drogas vasoativas. Paralelamente, um suporte farmacológico agressivo é geralmente necessário com o milrinone e a adrenalina. O nitroprussiato é empregado conforme a evolução clínica. Em muitos pacientes não é possível realizar o fechamento do esterno devido ao edema miocárdico e possibilidade de instabilização hemodinâmica. Nesta situação, o cirurgião fecha somente a pele (ou deixa apenas uma tela cobrindo a cavidade torácica), fechando o esterno após 48-72 horas. Estes pacientes se beneficiam de uma estratégia de sedação e curarização (se necessária) agressivas a fim de abolir qualquer estímulo adrenérgico em excesso que possa desestabilizar o quadro hemodinâmico. Por conseguinte, o tempo de ventilação mecânica nestes pacientes é mais prolongado, com o desmame sendo iniciado após total estabilização hemodinâmica. Estes pacientes, sem exceção, devem sair do centro cirúrgico com um cateter de Tenckhoff instalado na cavidade abdominal para realização de diálise peritonial se houver queda do débito urinário (< 0,5 ml/kg/hora), objetivando atingir um balanço hídrico negativo.

Anastomose de Blalock-Taussig

Tal procedimento está geralmente indicado para pacientes com cardiopatias associadas a hipofluxo pulmonar devido estenose pulmonar grave ou atresia pulmonar. É um procedimento relativamente simples do ponto de vista técnico, entretanto como muitas vezes é aplicado a pacientes em condições clínicas de base desfavoráveis (cardiopatias complexas com hipoxemia profunda), a mortalidade pode passar de 10%. Recém nascidos e lactentes menores de 1 ano devem permanecer, de modo geral, heparinizados, por cerca de 48-72 horas, reduzindo o risco de oclusão pós operatória da anastomose. A terapêutica antiplaquetária com aspirina (3-5 mg/kg/dia) deve ser iniciada no pós-operatório imediato. Como o fluxo pulmonar pela anastomose torna-se dependente da pressão de perfusão determinada pela pressão arterial, a manutenção desta em níveis apropriados é fundamental. Condições anatômicas ou funcionais que levam a um aumento da resistência vascular sistêmica ou decréscimo da resistência vascular pulmonar, podem determinar fluxo pulmonar excessivo, com saturações elevadas (> 85%) e insuficiência cardíaca. A inversa também é verdadeira, com hipofluxo pulmonar e hipoxemia (saturações sistêmicas < 70%) decorrentes do aumento da resistência vascular pulmonar ou redução da resistência vascular sistêmica. Estenoses das artérias pulmonares, nas linhas de sutura ou dentro da anastomose também podem determinar quadros de hipoxemia e devem ser investigadas através da ecocardiografia ou cateterismo cardíaco, dependendo do caso. O balanço entre as 2 circulações (sistêmica e pulmonar) deve ser modulado com um aporte volêmico adequado (a restrição hídrica deve ser evitada), técnicas de ventilação mecânica e drogas vasoativas que atuam em um ou outro circuito. A anemia e a policitemia devem ser evitadas, já que podem levar a hiper ou hipofluxo pela anastomose, respectivamente. O hematócrito ideal deve se encontrar entre 45 e 55%.

Bandagem do tronco da artéria pulmonar

Tal cirurgia é realizada em situações cada vez menos freqüentes na prática clínica, sendo reservada para lactentes jovens com CIVs múltiplas musculares (em queijo suíço) evoluindo com ICC intratável medicamente, e corações univentriculares com hiperfluxo pulmonar. É uma operação relativamente simples do ponto de vista técnico com a mortalidade determinada pela cardiopatia de base e condições clínicas prévias. Em pacientes com corações univentriculares, a saturação sistêmica de oxigênio em ar ambiente idealmente deve se encontrar entre 75-85%, denotando um balanço adequado entre as circulações sistêmica e pulmonar e relação de fluxos de 1 para 1 ($Q_p/Q_s = 1$).

Níveis maiores que 85% denotam fluxo pulmonar excessivo, podendo estar associados a uma bandagem não efetiva (“frouxa”). Níveis menores que 70% refletem fluxo pulmonar reduzido, possivelmente devido a bandagem muito estreitada. Além disto, o clínico deve ficar atento a possíveis discrepâncias de fluxo entre os 2 pulmões já que a bandagem pode migrar distalmente para uma das artéria pulmonares, comprometendo o fluxo pulmonar ipsilateral.

Bibliografia

1. Chang AC, Hanley FL, Wernovsky G, Wessel DL. Pediatric Cardiac Intensive Care. William & Wilkins, Baltimore, 1998.
2. Nichols DG, Cameron DE, Greeley WJ, Lappe DG, Ungerleider RM, Wetzel RC. Critical Heart Disease in Infants and Children. Mosby. St Louis, 1995.
3. Tobias JD, Wilson Jr, WR. Postoperative Cardiac Care. In: Pediatric Critical Care. The Essentials. Tobias JD, editor. Futura Publishing Company. Armonk, New York. 1999. Pages: 181-205.
4. McLaughlin GE, Setzer NA, Schleien CL. Postoperative Management of the Cardiac Surgical Patient. In: Textbook of Pediatric Intensive Care. Rogers MC, editor. William & Wilkins, Baltimore, 3rd edition, 1996. Pages: 463-524.
5. Wessel DL. Perioperative Care. Management of the neonate and Infant with Congenital Heart Disease. In: Cardiac Surgery of the Neonate and Infant. Castañeda AR, Jonas RA, Mayer JE, Hanley FL, editors. W.B. Saunders Company. Philadelphia. 1994. Pages: 65-87.
6. Sumner E, Stark J. Postoperative Care. In: Stark J, de Leval M. Surgery for Congenital Heart Defects. W.B. Saunders Company. Philadelphia. 1994. 2nd edition. Pages: 193-234.
7. Bojar RM, Warner KG. Pediatric Cardiac Surgery. In: Manual of Perioperative Care in Cardiac and Thoracic Surgery. Bojar RM, editor. Blackwell Science, Cambridge. 2nd edition. 1994. Pages: 325-436.
8. Pedra CAC, Arrieta SR. Estabilização e manejo clínico inicial das cardiopatias congênitas cianogênicas no neonato. Rev Soc Cardiol Estado São Paulo 2002; 5: 734-75de São Paulo 2002; 12 (5)0.
9. Ferreiro CR, Romano ER, Bosisio IBJ. Pós-operatório de cardiopatias congênitas. Rev Soc Cardiol Estado; 5: 776-787.

INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA

Nilzete Liberato Bresolin

Francisca Ligia Cirilo Carvalho

A insuficiência renal aguda (IRA) é definida como uma redução súbita e, em geral, reversível da função renal. Na maioria das vezes é um evento transitório que causa graus variáveis de lesão celular, em especial ao epitélio tubular renal, podendo, entretanto, tornar-se irreversível. O fator cardinal deste quadro é a redução da taxa de filtração glomerular (TFG), que pode ou não ser acompanhada por oligúria. Mais recentemente as formas oligúricas têm cedido lugar em frequência, às formas não oligúricas comumente associadas a insultos nefrotóxicos.

Independente de sua causa a IRA normalmente leva a alterações do equilíbrio hidroeletrólítico e ácido-básico, retenção de toxinas resultantes do metabolismo orgânico, evoluindo com perda da homeostase e alterações graves na composição do meio interno. A uremia resultante é uma entidade complexa que reflete a intensidade destes distúrbios clínicos e biológicos.

Apesar dos avanços técnicos na terapia de substituição renal (TSR) e estratégias de cuidados intensivos nas últimas décadas, a mortalidade por IRA nos pacientes requerendo diálise não melhorou dramaticamente e ainda excede 50% na maioria dos estudos. Bunchmann e cols publicaram recentemente um estudo com 226 crianças em IRA com taxa de mortalidade de 46%. Embora a correlação de IRA com escores como PRISM e APACHE não seja absoluta, há risco aumentado de mortalidade nos pacientes com IRA

Muitas são as causas de IRA em crianças, no entanto, este capítulo abordará os casos associados aos fenômenos hipóxico-isquêmicos ou nefrotóxicos, que são os mais comumente vistos em unidade de terapia intensiva (UTI).

Fisiopatologia

Baseados no princípio de que o tratamento da IRA tem início com o reconhecimento de situações de risco potencial para o seu desenvolvimento e, a partir daí, no estabelecimento de medidas preventivas, revisaremos brevemente os principais pontos da fisiopatologia da mesma.

Em UTI, não é incomum observarmos situações de diminuição do volume sangüíneo efetivo, hipoperfusão e hipoxemia que podem resultar em IRA pré-renal e

evoluir para quadro de IRA intrínseca, principalmente se não corrigidas com reposição fluídica, correção de hipoxemia e uso de drogas vasoativas.

Várias teorias surgiram para tentar explicar os fatores envolvidos nesse evento. Têm merecido destaque as alterações regionais do fluxo sangüíneo renal (FSR) que assumem importância principalmente no que se refere à maior susceptibilidade de alguns segmentos do nefron à hipoperfusão renal. Estudos demonstram que na necrose tubular aguda (NTA) há alteração na capacidade de concentração urinária, com ou sem poliúria, sugerindo participação da medula renal externa (MRE) na fisiopatologia da mesma. Isto concorda com o fato do suprimento de O₂ intra-renal ser heterogêneo e haver na MRE uma forma fisiológica de hipóxia devido ao limitado fornecimento de O₂ e ao alto consumo do mesmo. Este alto consumo é mediado por mecanismos de concentração urinária envolvendo atividade de transporte tubular e formação de gradiente osmótico pela porção espessa da alça ascendente de Henle. Para proteger esta região dos danos induzidos por este desequilíbrio entre oferta e consumo de O₂, existem sistemas eficientes de controle que incluem: redistribuição do fluxo sangüíneo cortical para a região medular, além de troca dos processos de filtração dos néfrons superficiais para os mais profundos, justamedulares, com maior capacidade de concentração urinária. Além disso, diferente do fluxo sangüíneo cortical que é altamente influenciado pelo volume sangüíneo efetivo, o suprimento de O₂ da MRE é altamente preservado ou mesmo aumentado durante hipoperfusão grave (choque hemorrágico, desidratação, hipovolemia, débito cardíaco diminuído).

No entanto, frente a situações nas quais vários fatores de agravo atuam simultaneamente tais como choque, insuficiência respiratória, uso de drogas nefrotóxicas, estes mecanismos podem ser vencidos possibilitando a instalação da NTA e, dependendo da intensidade dos distúrbios hemodinâmicos e nefrotóxicos, evoluir para necrose cortical aguda.

Além disso, pesquisas recentes apontam para um possível novo conceito para a patogênese da lesão da célula tubular renal que é a apoptose aguda. Este conceito parece estar de acordo com as poucas alterações histológicas comumente observadas na chamada necrose tubular aguda e, também, com as evidências crescentes do papel da apoptose na lesão de órgãos durante sepse e inflamação em geral.

Diagnóstico

O diagnóstico de IRA deve ser fundamentado com base na anamnese, exame físico e dados bioquímicos. Os dados de anamnese e exame físico costumam ser bastante inespecíficos e há necessidade de alto grau de suspeita clínica frente a pacientes de risco.

Embora o desenvolvimento de oligoanúria em paciente gravemente enfermo seja um achado importante, alertando o clínico sobre a possibilidade de ocorrência de IRA, a oligúria nem sempre está presente e, os casos não oligúricos têm se tornado cada vez mais freqüentes, principalmente quando estão associados a insultos nefrotóxicos.

Em nível laboratorial (Tabela1) são particularmente importantes os níveis séricos e urinários de uréia, creatinina e eletrólitos. Os índices urinários (Tabela 2) que medem a osmolalidade urinária, a concentração urinária de sódio e a fração excretora de sódio, auxiliam na diferenciação entre IRA pré-renal, na qual a capacidade reabsortiva das células tubulares e a capacidade de concentração renal estão preservadas; e a NTA na qual ambas as funções estão comprometidas. Pacientes com oligúria e IRA pré-renal têm osmolalidade urinária de mais de 500mOsm/Kg, concentração de sódio urinário abaixo de 20mmol/L e fração excretora de sódio menor que 1%. Nos casos de NTA, a osmolalidade urinária é inferior a 350mOsm/Kg, a concentração de sódio urinário excede 40mmol/L, e a fração excretora de sódio excede 2%.

Na investigação por imagem a ultra-sonografia é essencial por fornecer informações sobre os rins (tamanho, forma, a presença ou ausência de obstrução, doença cística) e também sobre ureteres e bexiga.

Tabela 1. Valores da Função Renal Normal em Recém-Nascidos e nas Diferentes Faixas Etárias (Adaptado de Chantler C, Holiday M, Barrat TM, 1987 e Guignard JP, 1987)

Idade	Estatura (cm)	Creatinina Sérica (mg/dl)	
		Média	±2DP
Sangue do cordão	-	0,75	0,51-0,99
0 a 2 semanas	50	0,50	0,34-0,66
2 a 26 semanas	60	0,39	0,23-0,55
26 semanas-1ano	70	0,32	0,18-0,46
2 anos	87	0,32	0,20-0,44
4 anos	101	0,37	0,25-0,49
6 anos	114	0,43	0,27-0,59
8anos	126	0,48	0,31-0,65
10 anos	137	0,52	0,34-0,70
12 anos	147	0,59	0,41-0,78
Adulto masculino	174	0,97	0,72-1,22
Adulto feminino	163	0,77	0,53-1,01

Tabela 2 : Diagnóstico Diferencial da Ira Pré-Renal e Renal (NTA)

Índices urinários	Crianças		Recém-nascidos	
	Pré-renal	Intrínseca	Pré-renal	Intrínseca
Osmolaridade urinária (mOsm/Kg H ₂ O)	> 500	< 350	> 400	< 400
Osmolaridade urinária/plasmática	> 1,3	< 1,1	> 1,3	≤ 1,0
Creatinina Urinária/plasmática	> 40	< 20	> 30	<10
Fração de excreção de sódio (%) *	<1	>2	<2,5	> 2,5
Sódio urinário (mEq/L)	< 20	>20	< 30	>3
Índice de falência renal **	< 1	>2	< 3	>3

$$* FE Na = \frac{NaU}{CrU} \times \frac{Crp}{Nap} \times 100$$

$$**IFR = \frac{NaU}{CrU} \times Crp$$

Abordagem do paciente com IRA

A partir do exposto, pode-se afirmar que a abordagem terapêutica da IRA engloba, em primeiro lugar, sua prevenção por meio da identificação de pacientes em risco de desenvolver IRA e eliminação, sempre que possível, de fatores predisponentes e desencadeantes.

A prevenção inicia-se reconhecendo e corrigindo os fatores que causam comprometimento da perfusão renal, lesão celular ou obstrução ao fluxo urinário.

Além das situações de hipovolemia, hipoperfusão, hipoxemia (muitas vezes associada à NTA) e que exigem monitorização clínica e laboratorial contínua objetivando manutenção de normovolemia, normotensão e oxigenação adequadas, outros 3 cenários clínicos merecem atenção especial em UTI: a) hemoglobinúria secundária à hemólise, pós-circulação extra- corpórea, acidentes por picadas de abelhas, por aranha, etc. b) mioglobinúria secundária à *Crush Síndrome*, hipertermia maligna, acidente por picada de abelha. C) nefropatia do ácido úrico (síndrome de lise tumoral) pós-quimioterapia e

doenças linfoproliferativas. Todas estas substâncias podem causar nefrotoxicidade tubular, obstrução mecânica e inibição do fluxo glomérulo-tubular por inibição de prostaglandinas ou ativação do sistema renina angiotensina aldosterona.

A prevenção da lesão secundária a hemoglobinúria/mioglobinúria pode ser realizada aumentando-se o fluxo urinário através de hidratação agressiva e furosemide (nos pacientes adequadamente hidratados) visando diminuir a obstrução tubular, além da alcalinização urinária que aumenta a solubilidade da hemoglobina e da mioglobina e diminui seus efeitos tóxicos sobre as células tubulares. O pH urinário pode ser elevado pela infusão de bicarbonato e deve ser mantido em valores ≥ 7 . Em casos refratários pode-se utilizar plasmaferese ou exsangüíneo transfusão para diminuir o nível sérico de hemoglobina.

A prevenção e manuseio da síndrome de lise tumoral (nefropatia do ácido úrico) inclui além da hiperhidratação, uso de furosemide e alcalinização urinária, utilização de inibidores da xantina oxidase (alopurinol) antes do início e durante a quimioterapia e, nos pacientes refratários diálise.

Um outro ponto importante, nas medidas preventivas, é a necessidade de atenção com o uso de drogas nefrotóxicas e citotóxicas, não esquecendo de ajustá-las de acordo com o *clearance* de creatinina ou com sua diálise.

Os inibidores da enzima de conversão em recém-natos doentes podem causar hipotensão não desejável e queda da pressão de perfusão renal abaixo do limite de autorregulação, levando a hipoperfusão tecidual e agressão hipóxico-isquêmica da célula tubular renal e conseqüentemente IRA. Os aminoglicosídeos podem causar IRA não oligúrica devido ação nefrotóxica às células do túbulo contornado proximal e agressões a ultra-estrutura glomerular. Outras drogas potencialmente nefrotóxicas e de uso habitual em UTI são a vancomicina, os antifúngicos como a anfotericina B, os imunossupressores, os anti-inflamatórios não hormonais, a indometacina e o furosemide, entre outras.

Ainda no item prevenção, uma situação comum nos atendimentos emergenciais é a necessidade de diferenciação entre IRA pré-renal X NTA. É importante destacar que na NTA isquêmica, mesmo quando restaurada a circulação, a função renal não retorna ao normal. Para o diagnóstico após afastar hipervolemia e glomerulopatias, com o paciente normovolêmico procedemos a prova de volume com SF 20ml/Kg EV em 1 hora e na ausência de diurese, prova diurética com furosemide 1mg/Kg endovenoso, aguardando diurese de 1ml/Kg/h. A resposta clínica hemodinâmica associada aos dados laboratoriais permitirá a diferenciação.

Por outro lado, em situações de hipervolemia e/ou instabilidade hemodinâmica, a ausência de resposta clínica à utilização de diuréticos já indica necessidade individualizada de adequação hidroeletrólítica e urgência de instalação de métodos dialíticos, paralelamente às medidas de assistência ventilatória e circulatória.

Manuseio Conservador da IRA

Devido aos riscos relacionados aos distúrbios hídricos no paciente com IRA: hipervolemia naqueles com oligoanúria e desidratação (com risco de agravamento da IRA) nos poliúricos, o manuseio conservador da IRA deve iniciar com ajuste da administração de fluidos de acordo com o estado volêmico do paciente. Para os pacientes euvolêmicos deve-se administrar as perdas insensíveis (PI) ($400\text{ml/m}^2\text{sc/dia}$) acrescido de diurese das últimas 24hs e perdas anormais (PA) (drenagem por sondas, drenos, diarreia, vômitos.). Nos hipovolêmicos após restaurar a volemia administrar as PI acrescidas das PA e diurese das últimas 24hs; nos hipervolêmicos administrar as PI ou menos até que se avalie a resposta diurética e necessidade de diálise. Em qualquer circunstância deve-se realizar balanço hídrico rigoroso a cada 4 ou 6 horas e pesagem diária.

A solução venosa de manutenção inicial não deve conter potássio e deve conter sódio nas dosagens habituais. A concentração dos eletrólitos nas soluções de reposição, no caso de perdas anormais, deve ser guiada por sua concentração nos fluidos perdidos e nos exames laboratoriais.

Dentre os distúrbios metabólicos destacam-se os distúrbios do sódio, potássio, cálcio, fósforo e acidose metabólica. O sódio pode se apresentar normal, elevado ou diminuído. Mais comumente observa-se hiponatremia devido ao excesso de água livre por sobrecarga hídrica, muitas vezes associada a produção aumentada do hormônio antidiurético, e pode ainda ser secundária à desidratação hiponatrêmica em síndrome diarreica aguda. Nos casos assintomáticos a restrição hídrica é a terapia de escolha. No entanto, se o sódio estiver abaixo de 120mEq/L ou se o paciente apresentar-se sintomático deve-se fazer a correção para 125 mEq/L com NaCl 3% em período de 2 a 4 horas devido às complicações potenciais que incluem: insuficiência cardíaca congestiva, edema agudo de pulmão, hipertensão arterial sistêmica e hemorragia intraventricular. Os casos assintomáticos podem receber reposição oral. Os casos de hipernatremia são menos comuns e podem ser resultado de desidratação hipernatrêmica ou oferta excessiva de bicarbonato de sódio durante a correção de acidose.

Quanto ao potássio, a hiperpotassemia é freqüente e pode levar a colapso circulatório devido arritmia. Usualmente há correlação entre sua intensidade e alteração

no ECG, mas é necessário observar que pode ocorrer hiperpotassemia de risco sem alterações eletrocardiográficas. Seu manuseio inclui restrição total de oferta de potássio e uso de diurético nos pacientes que apresentam diurese. As medidas adicionais devem ser iniciadas se não houver resposta às medidas anteriores, se o potássio estiver entre 6 e 7, se houver alteração no ECG ou se potássio estiver acima de 7 mEq/L mesmo que sem alteração eletrocardiográfica. Inicia-se com a administração de gluconato de cálcio a 10%, 0,5 a 1ml/Kg endovenoso, em infusão lenta, com monitoração eletrocardiográfica contínua. O aumento do cálcio ionizado torna menos negativo o potencial limiar em que a excitação ocorre adquirindo um efeito de proteção cardíaca imediato. Para estimular a transferência do potássio para o intracelular, oferta-se bicarbonato de sódio (nos casos de acidose documentada), solução polarizante composta por insulina e glicose ou beta-2-adrenérgico por via endovenosa ou inalatória. Os agentes beta-2-adrenérgicos atuam ativando o AMP cíclico. Seu início de ação, por via endovenosa, ocorre 20 minutos após sua administração, com duração de 4 a 6 horas, e por via inalatória ocorre em 30 minutos, com duração de 2 horas.

Para remoção do potássio, podem ser utilizadas resinas de troca do tipo poliestirenosulfonato de cálcio (Sorcal®), que trocam potássio por cálcio, via oral ou retal; lembrando que podem causar impactação fecal e ter sua eficácia reduzida em recém-nato pré-termo menor de 29 semanas de gestação. A diálise deve ser considerada nos casos de hipercalemia grave, isto é, superior a 7, especialmente na presença de alterações eletrocardiográficas importantes, acidose, hipocalcemia ou hiponatremia; se não puder ser controlada com as medidas conservadoras, ou ainda se houver anúria persistente.

A hiperfosfatemia e hipocalcemia freqüentemente complicam a IRA. O excesso de fosfato se deve à diminuição da excreção tubular de fosfatos e pode predispor ao hiperparatireoidismo secundário e hipocalcemia. Elevações significativas de fósforo representam risco de calcificação extra-esquelética do coração, vasos sangüíneos e rins, principalmente se o produto cálcio x fósforo for maior que 70. Hiperfosfatemia leve responde à restrição de fósforo. Nos casos graves, deve-se utilizar como quelante o carbonato de cálcio na dose de 300-400mg/Kg/dia, e evitar o uso de gel contendo alumínio devido sua toxicidade. Os casos muito graves devem ser tratados com diálise peritoneal.

A hipofosfatemia pode ocorrer em pacientes com IRA não-oligúrica que estejam recebendo nutrição parenteral com alto teor de carboidrato e, ocasionalmente, em pacientes com alcalose respiratória aguda. Níveis menores que 1 a 1.5mg/dl podem

causar rabdomiólise, hemólise, diminuição do potencial excitatório neuromuscular e insuficiência respiratória. O tratamento deve ser realizado com suplementação com fosfato monoácido de potássio a 25%: 1 a 2mmol/kg/dia.

A hipocalcemia tem múltiplas etiologias que incluem hiperfosfatemia, deficiência de vitamina D ativada, resistência periférica ao paratormônio e coexistência de hipoalbuminemia. Se houver hipocalcemia sintomática (tetania, atividade inotrópica cardíaca diminuída), deve-se administrar cálcio via endovenosa lentamente na dose de 10-20mg/Kg em 10-20', repetindo a cada 4 a 8hs, com dose de manutenção de 50-100mg/Kg/dia, monitorizando o ritmo cardíaco. A ausência de resposta à administração de cálcio pode sugerir hipomagnesemia concomitante ou correção rápida de acidose, pois a alcalose aumenta a ligação de cálcio às proteínas e diminui o cálcio iônico.

A excreção renal prejudicada de ácidos não voláteis e a redução da reabsorção tubular renal de bicarbonato resulta em acidose metabólica, na maioria das vezes, associada a *anion gap* elevado. Nos casos associados a choque séptico ou hipovolêmico, grandes cirurgias e estados hipercatabólicos, a mesma pode ser grave e quando pH < 7,2 pode comprometer a homeostase cardiovascular e do sistema nervoso central. Há ainda o risco de aumentar as perdas calóricas devido a hiperventilação compensatória e de contribuir para piorar a hipercalemia.

O fator mais importante para melhorar o balanço ácido-básico é oxigenação, ventilação e circulação adequadas, a partir da manutenção da volemia e do débito cardíaco. Após estes ajustes, persistindo acidose, ou nos casos de RN com hipertensão pulmonar persistente ou reatividade vascular associada, deve-se fazer a correção com bicarbonato. Lembrar que o bicarbonato gera CO₂ e é necessário que haja ventilação adequada para excretá-lo. Além disso, o tratamento da acidose pode diminuir o cálcio ionizado e precipitar tetania e convulsão. Inicialmente, pode-se administrar 1 a 3mEq/Kg de bicarbonato de sódio, desde que não haja hipernatremia e hipervolemia importantes, situações que indicam diálise devido ao risco de agravar a hipervolemia, provocar hiperosmolaridade e hemorragia intracraniana, principalmente em RN e lactentes pequenos.

Suporte Nutricional

O suporte nutricional representa um dos pontos básicos no manuseio conservador da IRA, que deve ser entendida como uma síndrome hipercatabólica e pode resultar em desnutrição¹⁷. Esse hipercatabolismo é mediado por alterações endocrinológicas, envolvendo liberação de glucagon, catecolaminas, e enzimas proteolíticas, além de

mediadores da disfunção de múltiplos órgãos e sistemas (DMOS), como fator de necrose tumoral e as interleucinas, e das perdas pelos tratamentos dialíticos.

Por outro lado, a IRA por si só não afeta o gasto energético do paciente que depende antes da doença de base. No entanto, os quadros de sepse associada a DMOS podem aumentar esse requerimento em cerca de 20-40% e, assim, estes pacientes exigem maior oferta calórica.

Quanto aos lípides, existe uma hipertrigliceridemia decorrente da diminuição da lipólise e da redução em cerca de 50% do “clearance” de triglicerídeos de cadeia média e longa.

O objetivo terapêutico no manuseio dietético dos pacientes com IRA engloba especialmente manutenção do aporte calórico adequado, diminuição do catabolismo proteico e redução do acúmulo nitrogenado (menor geração de uréia) e, sempre que possível, redução da oferta de potássio, fósforo e da sobrecarga hidrossalina .

Na escolha da via de alimentação, sempre que possível, a via enteral é a opção, ficando a parenteral reservada para aqueles casos em que isto não é possível. A oferta proteica deve ser de 1 a 2g/Kg/dia de proteína de alto valor biológico. Embora ainda haja controvérsias sobre a melhor composição de aminoácidos a ser utilizada, atualmente há tendência em recomendar-se a mistura de aminoácidos essenciais e não essenciais, que também apresentam funções fisiológicas e muitas vezes tornam-se condicionalmente essenciais nos pacientes com IRA.

Para o requerimento energético, a combinação de carboidratos e lípides é tão desejada quanto necessária. A oferta excessiva de glicose pode causar lipogênese, infiltração gordurosa do fígado, colestase e aumento de CO₂, e as soluções de lípides permitem alto fornecimento energético, baixa osmolaridade e menor produção de CO₂ (o que é vantajoso para pacientes em ventilação). Muitas vezes é necessário acesso venoso central para prover a quantidade adequada de calorias. Sugere-se iniciar a infusão de lípides na concentração de 0,5g/Kg/dia e aumentar até 1,5g/Kg/dia, monitorizando sua concentração sérica. Deve-se suplementar, também, vitaminas hidrossolúveis e oligoelementos. Nos pacientes em oligúria/anúria, nos quais haja dificuldade na manutenção do balanço hídrico, deve-se instituir precocemente a diálise.

Diurético de Alça e Dopamina

O furosemide, diurético de alça, pode melhorar o balanço de oxigênio medular por inibir a reabsorção de cloreto na alça espessa de Henle e, assim, restaurar a diurese em alguns pacientes com IRA intrínseca incipiente, facilitando seu manuseio no que se refere a

hipervolemia e à hipercalemia. Na prática clínica, no entanto, pode afetar adversamente a função renal devido à depleção de volume e à vasoconstrição medular e sistêmica. Quanto a esse estímulo vasoconstritor, Francis et al. demonstraram, em pacientes com insuficiência cardíaca, que ele é mais proeminente com infusão de furosemide em bolo, e Martin et al, que a infusão em baixas doses contínuas é preferível. Risco de ototoxicidade, nefrite intersticial, abertura de ducto arterial e distúrbio hidroeletrólítico também deve ser considerado.

Quanto à dopamina em baixas doses, amplamente utilizada nos últimos 20 anos, visando reduzir a incidência e gravidade da IRA, necessidade de diálise, ou mortalidade em pacientes críticos; vários estudos têm questionado seu uso. Embora a dopamina melhore a perfusão renal, a TFG e o débito urinário promovendo natriurese, dados atuais não demonstram vantagens específicas com seu uso, melhora da sobrevida ou redução da necessidade de diálise nos pacientes com IRA. Recentemente, Kellum e Decker realizaram uma metanálise e concluíram que seu uso para tratamento e prevenção de IRA não se justifica com base nas evidências disponíveis.

Referências Bibliográficas

1. Bunchman TE, McBryde KD, Mottes TE, Gardner JJ, Maxvold NJ, Brophy PD. Pediatric acute renal failure: outcome by modality and disease. *Pediatr Nephrol*, 2001, 16:1067-71.
2. Bresolin, N. L. – Insuficiência renal aguda no período neonatal. *Arch Latin Nefr Ped* 2003, 3:18-30.
3. Andreoli SP. Acute renal failure. *Curr Opin Pediatrics*, 2002, 14:183-8.
4. Bresolin, N.L. & Freddi, N.A.- Insuficiência renal aguda no período neonatal. In Cruz, J.; Cruz, H.M.M. & Barros, R.T. (eds): *Atualidades em Nefrologia 7*. Sarvier, São Paulo, 2002; pp. 386-396.
5. Francis GS, Siegel RM, Goldsmith SR et al: Acute vasoconstrictor response to intravenous furosemide in patients with chronic congestive heart failure. Activation of the neurohumoral axis. *Ann Intern Med* 1985; 103:1-6.
6. Martin SJ, Danziger LH: Continuous infusion of loop diuretics in the critically ill: a review of the literature. *Crit Care Med* 1994; 22:1323-1329.
7. Kellum JA, Decker JM: Use of dopamine in acute renal failure: A meta-analysis. *Crit Care Med* 2001; 29(8): 1526-1531.
8. Wan L, Bellomo R, Giantomasso DD et al. The pathogenesis of septic acute renal failure. *Curr opin Crit Care*, 2003,9:496-502.
9. Guignard JP. Neonatal nephrology. In: Holliday MA, Barrat TM, Vernier RL (eds): *Pediatric Nephrology*. Baltimore. Williams and Wilkins, 1987: 921-944.
10. Bresolin NL, Andrade OVB. Aspectos clínicos e laboratoriais. In: Toporovski J, Mello VR, Martini Filho D, Benini V, Andrade OVB (eds). *Nefrologia Pediátrica*. 2.ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2006. p 225-37.

MÉTODOS DIALÍTICOS EM INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA

Nilzete Liberato Bresolin

Introdução

O principal objetivo da diálise aguda é corrigir e manter a homeostase hidroeletrólítica e ácido-básica, além de remover toxinas endógenas e exógenas até que a função renal retorne ao normal. A terapia de substituição renal pode ser promovida por diálise peritoneal, hemodiálise intermitente e hemofiltração com ou sem componente dialítico.

As indicações de terapia dialítica não são absolutas e devem considerar uma série de fatores, incluindo apresentação clínica (rapidez de início e gravidade), dados bioquímicos, etiologia da insuficiência renal aguda (IRA), idade da criança e ausência de resposta ao tratamento conservador da IRA.

A sobrecarga hídrica com risco potencial de insuficiência cardíaca congestiva (ICC), edema agudo de pulmão, hipertensão arterial refratária, distúrbio hidroeletrólítico grave (hipercalcemia, hiponatremia, hipernatremia), acidose de difícil controle, principalmente se acompanhada de hipernatremia, necessidade de administração de fluidos para medicações, suportes hemodinâmico e nutricional, além de sintomas de intoxicação urêmica (encefalopatia, irritabilidade, náuseas, vômitos, sangramento, pericardite) são indicações de diálise. Na síndrome hemolítico-urêmica a indicação precoce da diálise é fator prognóstico e deve ser considerada, embora nem todos os pacientes necessitem ser dialisados. Além disso, há os erros inatos do metabolismo que cursam com hiperamonemia e as intoxicações medicamentosas.

A decisão de iniciar diálise, portanto, independe de níveis específicos de uréia, creatinina, bicarbonato e potássio. Recém-natos e lactentes jovens têm menor massa muscular e requerem início da terapia de substituição renal com níveis menores de uréia e creatinina quando comparados com crianças de idade maior.

A escolha do método de diálise no manuseio de um paciente é influenciada pelos objetivos da diálise, as vantagens e desvantagens únicas de cada método, os recursos da instituição e a experiência do médico.

Quanto ao melhor momento de iniciar a diálise, por haver ausência de dados científicos que o definam, sugere-se considerá-la ao primeiro sinal de necessidade.

Modalidades Dialíticas

Diálise Peritoneal

A diálise peritoneal continua sendo considerada uma modalidade efetiva para o manuseio de crianças com IRA em muitos centros. É preferida em relação à hemodiálise, por ser mais segura, tecnicamente mais fácil, apresentar custo operacional reduzido e ser similarmente efetiva. Além disso, a relação superfície do peritônio/peso corpóreo é muito maior na criança em relação ao adulto, proporcionando, no mínimo, o dobro da eficiência dialítica nessa faixa etária. Na maioria dos serviços, pode ser realizada com facilidade e rapidez, mesmo em pacientes instáveis, quando o cateter é instalado à beira do leito, em curto período de tempo. Nos pacientes mais estáveis, pode-se proceder à instalação cirúrgica do cateter.

Uma das maiores vantagens terapêuticas deste método é que ele pode ser realizado com sucesso mesmo em pacientes hipotensos, necessitando de suporte vasopressor, ou em pacientes com disfunção de múltiplos órgãos e sistemas (DMOS), fator importante a ser considerado na escolha do método dialítico para pacientes instáveis. Permite também, provisão contínua e gradual de ambos, ultrafiltração e *clearance* de solutos, mimetizando a função renal.

Entre as desvantagens, há o risco de extravasamento e de peritonite. Além disso, as vantagens da ultrafiltração e do *clearance* lento de solutos, relatados anteriormente, podem funcionar como desvantagem nos pacientes com sobrecarga hídrica grave e hipercalemia que represente risco de vida. Neste caso a hemodiálise intermitente seria a melhor escolha.

A utilização de soluções contendo maiores concentrações de glicose, visando aumentar a ultrafiltração, pode causar hiperglicemia. O tratamento inclui redução da concentração de glicose do fluido (quando possível) ou adição de insulina regular ao dialisato (1 a 5 unidades por litro).

A quantidade de fluido de diálise a ser utilizada a cada ciclo varia de 30 a 50ml/Kg. Em RN de muito baixo peso, devido ao pobre tônus muscular da parede abdominal, infusão de pequenas quantidades de fluido pode evitar o já citado e freqüente extravasamento ao redor do local de instalação do catéter. Volumes inferiores a 25ml/kg podem comprometer a ultrafiltração.

O ciclo de diálise deve ser de 1 hora, com tempo de infusão de 5 a 10 minutos, tempo de permanência de 35 a 45 minutos e tempo de drenagem de 10 a 15 minutos. O balanço de entrada e saída do líquido deve ser rigoroso devido ao risco de balanço

positivo de água. A solução de diálise deve ser mantida a temperatura corpórea, para maximizar a eficiência, prevenir hipotermia e vasoconstrição de vasos peritoneais.

Durante a realização de diálise peritoneal deve-se monitorizar a concentração sérica de potássio e, sempre que a mesma se encontrar abaixo de 3,5mEq/L, adicionar potássio à solução na concentração de 4mEq/l.

As contra-indicações que são, em sua maioria, relativas incluem certas condições clínicas como função pulmonar comprometida, não permitindo grandes volumes de dialisato no abdome, cirurgias abdominais extensas, as quais devem ser acessadas em conjunto com o cirurgião, além de defeitos de parede abdominal, sangramento ou enterocolite necrosante. Em alguns casos, principalmente naqueles com disfunção hepática ou RN de muito baixo peso com acidose láctica grave, deve-se contra-indicar a diálise peritoneal com soluções comerciais-padrão, nas quais o tampão utilizado é o lactato, (que é metabolizado no fígado), sendo indicado então, o preparo de soluções de dialisato com tampão bicarbonato.

Hemodiálise Intermitente

Sua maior vantagem é a rapidez de *clearance* de solutos e da ultrafiltração, particularmente importantes nos pacientes com sobrecarga hídrica grave, ou hipercalemia com risco de vida, ou hiperamonemia (pacientes com defeito no ciclo da uréia). Outras vantagens incluem a possibilidade de ajustar a concentração do dialisato para tratar anormalidades hidroeletrolíticas, como a hipernatremia.

Embora tecnicamente não haja obstáculos, em alguns casos, como, por exemplo, em RN pequenos, pode ser difícil obter acesso vascular adequado para promover diálise ótima. Além disso, os custos são altos e há necessidade de especialização, no que se refere a equipe treinada, nem sempre disponível.

Quanto ao manuseio do paciente, sua capacidade de ultrafiltração estará limitada naqueles hipotensos. Nestes, a diálise peritoneal ou a hemofiltração podem ser as melhores opções. Há, também, o risco de síndrome do desequilíbrio devido às variações rápidas de osmolaridade e, ainda, a possibilidade de que a bioincompatibilidade de membranas resulte em ativação do complemento e liberação de citocinas com agravamento do estado geral do paciente. Devido a isso, a recomendação atual é de que se utilize, nas crianças com IRA, apenas membranas biocompatíveis, tais como as de acetato de celulose.

Técnicas Contínuas

Em relação às técnicas contínuas que englobam a hemofiltração, a hemodiafiltração e a hemodiálise prolongada, dentre várias vantagens, enfatiza-se como principal a capacidade de prover *clearance* de solutos e UF contínuos, mimetizando, de certo modo, a função renal normal. Estas técnicas são particularmente úteis para tratar pacientes com instabilidade cardiovascular, hipotensão e necessidade de remoção contínua de fluidos. É, particularmente, útil em RN com hipervolemia e edema pulmonar que necessitam receber continuamente inotrópicos, nutrição parenteral e outras drogas. É mais bem tolerada hemodinamicamente que a hemodiálise, por permitir a remoção contínua de fluidos. As vantagens metabólicas referem-se à possibilidade de ajustar a composição do dialisato, corrigindo distúrbios metabólicos graves, tais como acidose, hipercalcemia e hipernatremia, além de melhor controle da uremia em comparação com a hemodiálise intermitente. Vários estudos têm abordado, também, a possibilidade de remoção de mediadores inflamatórios envolvidos na patogênese da sepse e, embora sejam inconclusivos, há alguns relatos promissores.

Tecnicamente, a necessidade de acessar a circulação central para a obtenção de fluxo sangüíneo adequado pode ser difícil tanto em RN quanto em lactentes pequenos. No entanto, a disponibilidade atual de equipamentos adaptados às necessidades desses pacientes, a produção de cateteres vasculares pequenos e as publicações de experiências bem-sucedidas com essa modalidade têm contribuído para seu uso mais universal. Porém, a necessidade de heparinização sistêmica, a complexidade técnica e o alto custo ainda são fatores negativos.

Prognóstico

Apesar do desenvolvimento de técnicas modernas de tratamento, o prognóstico da IRA em pediatria permanece reservado. As taxas de mortalidade, para crianças que requerem diálise, variam entre 35 e 73% nas diferentes séries estudadas. O prognóstico a longo prazo inclui descrição de redução da taxa de filtração glomerular, hipertensão arterial, diminuição da capacidade de concentração urinária e outros sinais de comprometimento da função tubular, na dependência da doença ou condição que determinou o evento. Na IRA secundária a asfixia, trombose vascular ou hipotensão, os RN apresentam 40% de risco de evoluir para insuficiência renal crônica, enquanto nos pacientes com uropatia obstrutiva essa percentagem pode alcançar 80% dos casos, reforçando a necessidade de acompanhamento contínuo dessas crianças.

Recentemente diversos estudos têm apontado como principais fatores prognósticos dos pacientes com IRA, além da etiologia da doença de base, presença de hipotensão arterial, a necessidade de uso de aminas vasopressoras, a necessidade de ventilação mecânica, a necessidade de terapia dialítica, presença de oligoanúria e presença de DMOS; todas características que traduzem tanto gravidade da doença de base quanto gravidade do quadro de insuficiência renal. Além disso, outros autores têm relatado que a presença de IRA agrega, por si só, um maior risco de óbito ao paciente (risco três a seis vezes maior, em relação aos pacientes que não apresentam IRA).

Tais observações reafirmam a necessidade de identificação dos pacientes de risco, diagnóstico e manuseio precoce dos casos de IRA e, sempre que possível, atuar eliminando os fatores predisponentes e de agravo.

Referências Bibliográficas

1. Flynn JT: Choice of dialysis modality for management of pediatric acute renal failure. *Pediatr Nephrol* 2002; 17:61-69.
2. Bunchman TE. Plasmapheresis and renal replacement therapy in children. *Curr Opin Pediatr* 2002; 14:310-4
3. Gong WK, Tan TH, Foong PP et al: Eighteen years experience in pediatric acute renal dialysis: analysis of predictors of outcome. *Pediatr Nephrol* 2001; 16:212-215.
4. Bresolin, N.L. & Freddi, N.A.- Insuficiência renal aguda no período neonatal. In Cruz, J.; Cruz, H.M.M. & Barros, R.T. (eds): *Atualidades em Nefrologia* 7. Sarvier, São Paulo, 2002; pp. 386-396.
5. Sorof JM, Stromberg D, Brewer ED, Feltes TF, Fraser CD Jr. Early initiation of peritoneal dialysis in children after surgical repair of congenital heart disease. *Pediatr Nephrol*, 1999, 13:641-5.
6. Bunchman TE, McBryde KD, Mottes TE, Gardner JJ, Maxvold NJ, Brophy PD. Pediatric acute renal failure: outcome by modality and disease. *Pediatr Nephrol*, 2001, 16:1067-71.
7. Bresolin NL. Freddi NA. Insuficiência renal aguda – diagnóstico, tratamento e métodos dialíticos. In: Lopez FA, Campos Júnior D (ed). *Tratado de Pediatria*. São Paulo, Manole, 2007. p. 2138-49

USO RACIONAL DE SANGUE E COMPONENTES EM PEDIATRIA

Nelson Hamerschlag

José Luiz Brant de Carvalho Britto

As transfusões de hemocomponentes visam corrigir as taxas de hemoglobina melhorando o transporte de oxigênio aos tecidos, corrigir a deficiência das proteínas de coagulação ou elevar as taxas de plaquetas nos pacientes plaquetopênicos.

1. Transfusão de Concentrado de Hemácias:

As crianças têm uma capacidade limitada de compensar as perdas sanguíneas por aumento de débito cardíaco (são mais dependentes do aumento da frequência cardíaca do que do aumento da contratilidade), por outro lado os níveis intra-eritrocitários de 2-3 DPG são maiores na criança, facilitando a oferta de oxigênio aos tecidos.

Valores de Referencia de níveis de Hemoglobina conforme a idade	
Idade	Taxa de Hemoglobina
4m – 2 a	9,5 – 11,5 g/dL
>2 a	11,5 – 12,5 g/dL

É consenso que o valor da hemoglobina não configura isoladamente a necessidade de transfusão e sim, a análise criteriosa de todos os dados clínicos do paciente, da sua capacidade de adaptação aquele nível de hemoglobina, assim como seu estado clínico.

Antes de indicarmos transfusões de glóbulos vermelhos devemos considerar as seguintes premissas:

- Os glóbulos vermelhos são transfundidos com os objetivos de corrigir sinais e sintomas decorrentes da anemia ou para diminuir a morbidade decorrente da oferta inadequada de oxigênio aos órgãos e tecidos relacionada à anemia, afastadas as causas derivadas do estado de choque antes da correção volêmica, hipotensão ou desidratação. A indicação da correção de hemoglobina por transfusões deve ser avaliada de maneira dinâmica, sempre se levando em consideração as condições clínicas do paciente, de convalescença ou piora da morbidade.

- Não há um valor limite de hemoglobina que indique com precisão a necessidade de transfusão. A avaliação criteriosa do paciente deve ser o fator determinante na decisão. Valores de Hemoglobina próximos a 9-10 g/dL não costumam necessitar de correção, ao passo que, valores próximos a 6-7 g/dL costumam ser indicativos da necessidade de correção.
- Na ocorrência de perda sanguínea aguda, a transfusão não deve ser utilizada como correção da volemia e sim como correção da capacidade de transporte de oxigênio. Perdas sanguíneas superiores a 25% da volemia freqüentemente necessitam de transfusão
- A anemia não deve ser tratada com transfusão se houver terapias alternativas eficientes e de menor risco.
- Com relação a indicação de transfusão em vigência de cirurgia sob anestesia geral, está estabelecido que valor de Hemoglobina de 9,0 g/dl não constitui aumento de risco para o procedimento. Se a cirurgia for eletiva aguardar a correção da hemoglobina após tratamento clínico com reposição de ferro, ácido fólico ou uso de eritropoetina caso haja necessidade. Somente corrigir a hemoglobina com transfusões em cirurgias de caráter urgente.
- O componente ideal para transfusão de hemácias é o concentrado de glóbulos vermelhos. A dose indicada deve se situar entre 10 ml e 20 ml/ kg
- Pacientes portadores de Talassemia major devem ser transfundidos com periodicidade e objetivo de manutenção dos níveis de hemoglobina acima de 10 g/dl (esquema de hipertransfusão). Nestes casos o excesso de ferro deve ser retirado através da administração de quelantes específicos.
- A deleucotização, isto é, utilização de filtros especiais para retenção de leucócitos, está indicada para prevenir e evitar reações febris, prevenir a aloimunização a leucócitos e auxiliar na prevenção da transmissão de algumas viroses por transfusão como o caso do citomegalovírus e do HTLV-I. É utilizada também nas transfusões de concentrados de plaquetas.

- A irradiação de componentes sanguíneos (hemácias e plaquetas) com 2500 rads está particularmente indicada na transfusão de pacientes imunocomprometidos como portadores de imunodeficiências, linfomas, AIDS e principalmente naqueles submetidos a transplantes.
- Os concentrados de hemácias lavadas são particularmente indicados em pacientes com hipersensibilidade às transfusões de proteínas plasmáticas e em alguns casos selecionados em transfusões utilizadas no período neonatal para reduzir as concentrações de anticoagulante, citrato e potássio extracelular.

2. Transfusão de Concentrado de Plaquetas:

Com relação à Transfusão de concentrado de Plaquetas as indicações estabelecidas são:

- Uso profilático:
 - Pré-cirúrgico: Os pacientes devem ser mantidos entre 60.000 - 100.000 / mm^3
 - Pequenos procedimentos invasivos: Deve-se procurar índices entre 30.000 - 50.000 / mm^3
 - Em pacientes com menos de 5.000/ mm^3 portadores de plaquetopenias relacionadas à baixa produção, como aqueles com doenças oncológicas, na vigência de quimioterapia ou transplantes de medula óssea. Nestes casos, quando a contagem estiver entre 5.000 e 20.000/ mm^3 , transfusões devem ser consideradas profilaticamente na presença de febre, infecção, distúrbios potencialmente hemorrágicos do tubo digestivo, utilização concomitante de drogas que possam interferir na função plaquetária e anormalidades de outros fatores da coagulação.
- Uso terapêutico:
 - Sangramentos em vigência de plaquetopenia

Obs: As transfusões de concentrados de plaquetas devem ser evitadas em pacientes portadores de Púrpura Trombocitopênica Idiopática e na Síndrome Hemolítico-

Urêmica. Nestes casos, apenas utilizar em casos de hemorragias severas e sem possibilidade de controle por outros meios.

Dose: 1 U individual a cada 10 kg de peso. (A definição de uma unidade é a quantidade retirada de uma unidade de sangue total após centrifugação do plasma rico em plaquetas. Possui de 30 a 50 ml).

O método de aférese, o qual retira plaquetas por meio de um equipamento especial de um único doador devolvendo-lhe os demais componentes sanguíneos proporciona que 1 unidade tenha equivalência a seis unidades obtidas pelo método convencional ou individual.

3. Transfusão de Plasma Fresco Congelado:

O Plasma Fresco Congelado é utilizado para corrigir o nível plasmático das proteínas do complexo da coagulação. O limite funcional destes fatores de coagulação e anticoagulação são de 20 a 30% do normal e de Fibrinogênio ao redor de 75 mg/dL. A reposição de um volume sanguíneo total em menos de 24 horas depleta os fatores da coagulação à 1/3 do valor normal. Assim considera-se indicação de transfusão de Plasma Fresco Congelado nas seguintes condições:

- A ocorrência de sangramentos quando TP ou TTPa estiver > 1,5 / 1,8 do normal
- Coagulopatia de consumo, estado de choque e sepse com sangramento da microcirculação
- Nas seguintes patologias:
 - Deficiência dos fatores de coagulação não passível de correção com fator específico. Na hemofilia A, B, na Deficiência de Fator de von Willebrand devem ser utilizados os concentrados de fator industrializados devido a sua segurança em termos de prevenção de doenças transmitidas por transfusões.
 - Transfusão maciça
 - Doença hepática
 - Reversão urgente de anticoagulação oral

- Dose: 10 ml a 20/kg elevam os níveis dos fatores de coagulação em 30%
- O crioprecipitado que é obtido após centrifugação do plasma fresco congelado descongelado lentamente está indicado especificamente nas deficiências de fibrinogênio.

As indicações das transfusões devem ser criteriosas uma vez que se reconhecem situações de risco potencial como:

- 1) Reações febris: Correspondem a 30% das reações transfusionais. Geralmente estão relacionadas à sensibilização a antígenos leuco-plaquetários. Sua prevenção é possível através da utilização de filtros especiais particularmente indicado em pacientes politransfundidos. No entanto, toda reação febril deve ser investigada, pois, esta pode ser a primeira manifestação de uma reação hemolítica ou contaminação bacteriana.
- 2) Reações alérgicas: geralmente se manifestam por urticária e respondem a antihistamínicos e corticoesteroides. Sua ocorrência está geralmente ligada à hipersensibilidade a proteínas plasmáticas. Deve-se destacar pela sua gravidade as reações anafiláticas que ocorrem em pacientes deficientes de IgA previamente sensibilizados. O diagnóstico se faz pela demonstração da deficiência da IgA e presença de anticorpo específico. Nestes casos transfusões de glóbulos lavados estão indicadas.
- 3) Hipervolemia: ocorre em pacientes transfundidos e que apresentam insuficiência cardíaca. A manipulação destes pacientes deve ser feita com o uso de diuréticos.
- 4) Reações hemolíticas: geralmente causadas por incompatibilidade sanguínea. Podendo provocar hemólise intravascular ou extravascular. A principal incompatibilidade sanguínea que causa hemólise intra-vascular é a que ocorre no sistema ABO. Essas reações são graves podendo acarretar choque, insuficiência renal e coagulação intravascular disseminada.
- 5) Doença do enxerto-versus-hospedeiro: ocorre em pacientes transfundidos imunocomprometidos, portadores de prematuridade, imunodeficiências congênitas ou adquiridas, linfomas ou leucemias e transplantes de órgãos. A prevenção desta grave situação deve ser realizada através da irradiação dos componentes sanguíneos.

- 6) Coagulopatia e alterações eletrolíticas: ocorrem principalmente em transfusões maciças com volumes de 1 a 2x a volemia. Traduzem-se por diluição dos fatores de coagulação, intoxicação pelo citrato com hipocalcemia e hiperpotassemia.
- 7) Contaminação bacteriana: é uma situação extremamente grave e ocorre principalmente após transfusões de concentrados de plaquetas, uma vez que esses componentes são conservados à temperatura ambiente e, portanto mais susceptíveis ao crescimento de bactérias.
- 8) Insuficiência Respiratória Aguda não cardiogênica: causada por incompatibilidade leucocitária. Geralmente anticorpos do doador contra o receptor. Deve ser tratada com corticoesteroides e pressão positiva.
- 9) Púrpura pós-transfusão: ocorre devido a anticorpos específicos contra antígenos plaquetários e pode aparecer em período curto pós-transfusões
- 10) Doenças transmissíveis por transfusão:
São descritas várias doenças causadas por transfusões. As mais importantes são infecções pelo HIV, HTLV-I, Hepatite B, Hepatite C, Citomegalovírus, moléstia de Chagas, Lues e Malária. Os bancos de sangue costumam adotar medidas que vão desde uma seleção adequada de doadores, testes sorológicos, detecção de RNA ou DNA viral até sistemas de educação, controle e auditoria das indicações transfusionais para minimizar os riscos potenciais das transfusões.

Crosby, E.; Fergunson, D.; Expert Working Group. Guidelines for blood cell and plasma transfusion for adults and children. Can Med Assoc J, 156(11S), 1S-23S, 1997.

Corash, L. How much do we know about the platelet transfusion threshold? Transfusion, 43(6), 691-693, 2003.

Hamerschlak N, Pasternak J. Doenças Transmissíveis por Transfusão. Editora Andrei. 1990.

Guidelines for assessing appropriateness of pediatric transfusion

Susan D. Roseff, Naomi L.C. Luban, and Catherine S. Manno

Recent advances in donor screening, blood testing before transfusion, and modifications made to collected components, with irradiation as an example, make the blood supply safer than ever before. Nonetheless, blood components should only be transfused when risks and benefits have been carefully weighed.¹⁻⁵ Particular consideration is required when transfusing preterm infants, the most heavily transfused patient group in the tertiary care setting, with the greatest potential for longevity.⁶⁻⁹ Recent data have demonstrated that transfusion practices vary tremendously, particularly in preterm infants.¹⁰ Establishing criteria for appropriate transfusion practice is important to ensure that clear-cut benefits are derived from the administration of this sometimes limited resource. In addition, the Joint Commission for the Accreditation of Health Care Organizations requires review of the appropriateness of all transfusions to correct transfusion practices that deviate from standard practice and that the use of blood and blood components be reviewed on a continuing basis, as part of a required performance-improvement function.¹¹ Review for under-transfusion should also be considered.

ABBREVIATIONS: DIC = disseminated intravascular coagulation; ECMO = extracorporeal membrane oxygenation; ITP = idiopathic thrombocytopenic purpura; PCC = prothrombin complex concentrates; TA-GVHD = transfusion-associated GVHD; UCB = umbilical cord blood; WB = whole blood.

From the Department of Pathology, Virginia Commonwealth University School of Medicine, Richmond, Virginia; Department of Laboratory Medicine, Children's National Medical Center, George Washington University School of Medicine Health Sciences, Washington, District of Columbia; and the Division of Hematology, The Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, Pennsylvania.

Address reprint requests to: Susan D. Roseff, MD, Virginia Commonwealth University, Department of Pathology, PO Box 980662, Richmond, VA 23298-0662; e-mail:sdroseff@hsc.vcu.edu.

Received for publication March 6, 2002; revision received May 30, 2002, and accepted June 11, 2002.

TRANSFUSION 2002;42:1398-1413.

This paper has been written to help transfusion services and transfusion committees have a starting point to establish their own audit guidelines. References are included for each institution to evaluate as they embark upon this process. Transfusion medicine specialists who are not well versed in the special needs of neonates, as well as generalists who direct the transfusion service but lack specific expertise, can use this document and its references to initiate guideline development. These guidelines, representing the opinions of the authors and incorporating evidence-based data where it exists, have been designed to facilitate uniform transfusion practice whenever possible. Elements of transfusion practice, which should also be reviewed, include the documentation of informed consent as well as completion of transfusion records.^{11,12}

Transfusion practice guidelines *should not serve* as medical indications for transfusion, nor can they be all inclusive. The appropriateness for most of these transfusion guidelines has been demonstrated in published reports. It should be pointed out that neonatal transfusion medicine is an evolving discipline. Because of the fragile clinical status of these small patients, it is difficult to design randomized controlled trials with enough statistical power to produce ironclad data. A great majority of the papers written about neonatal transfusion are practice oriented and derived by consensus. Therefore, adapting published literature to be used when creating transfusion audit guidelines for neonates should be done on an individualized basis.¹³⁻¹⁵ In certain selected clinical situations, transfusion events that deviate from the proposed guidelines may be considered appropriate. Scientific data, as well as a review of the patient's chart, can be helpful in evaluating the appropriateness of transfusion events that deviate from guidelines.^{16,17}

Physicians should clearly document, in writing, the indication for each transfusion administered and perform an assessment of the efficacy of the transfusion (e.g., relief of symptoms of anemia, cessation of bleeding). Parental informed consent, a process that includes delineating risks, benefits, and alternatives to transfusion, must be obtained in accordance with all applicable local, state, and national regulatory requirements. Ob-

taining proper informed consent is also an ethical and moral obligation.^{11,18}

The following suggested criteria for reviewing appropriateness of pediatric transfusions apply to infants and children of all ages except when otherwise stated. Statements found in tables *in italics* require additional definition(s) by a local transfusion committee. Such additional definition(s) should be consistent with the general objective of these guidelines, namely the intent to provide optimal patient care consistent with local standards of practice, in each institution. The current edition of the *Standards of the American Association of Blood Banks* can be used in conjunction with this document to supplement related topics.¹⁹ General textbooks and review articles cited throughout can also be helpful. A list of these is extracted at the end of the text. Alternatives to transfusion, as well as specialized components and their indications, are also included for completeness, as transfusion committees consider what to incorporate into their own audit guidelines.

TRANSFUSION OF WHOLE BLOOD OR RECONSTITUTED WHOLE BLOOD

Before the introduction of component therapy, whole blood (WB) was the mainstay of transfusion support. The storage requirements of WB prevent optimal recovery of the labile clotting FV (in vivo t_{50} = 4.5-36 hr, in vitro t_{50} = 10-14 days) and FVIII (in vivo t_{50} = 8-12 hr, in vitro t_{50} = 7 days).²⁰ Likewise, platelets lose their discoid shape, resulting in acceleration of the platelet storage defect that leads to decreased in vivo survival, when stored in a refrigerated environment.²¹ While trying to optimize the number of transfusable components obtained from a single blood donor and to treat patients' specific needs, most blood collected is now made into components. Therefore, WB is considered a special request and usually must be ordered in advance. If it is not available, it can be reconstituted by combining a unit of RBCs with a compatible unit of FFP or plasma frozen within 24 hours (frozen plasma). Frozen plasma contains all the stable clotting proteins found in FFP but in one study was found to have 15 to 20 percent lower levels of FVIII after 24 hours of liquid storage. This difference was felt to be significant only in the setting of FVIII replacement but would not pose a problem for other indications for FFP replacement.^{20,22} Because reconstitution in this manner will double the number of donors the patient is exposed to, the potential benefits should be weighed against this increased risk of exposure. In the setting of massive transfusion or acute blood loss, WB, if available, is used by many practitioners as the component of choice as opposed to replacement with individual components. The transfusion of WB may be appropriate in the circumstances listed in Table 1.²³

TABLE 1. Guidelines for transfusion of WB or reconstituted WB

1. Exchange transfusion for:
 - HDN
 - *Hyperbilirubinemia* with risk of kernicterus
2. After cardiopulmonary bypass^{24,25}
3. ECMO
4. Massive transfusion*

* Defined as transfusion of >1 blood volume in 24 hr.

One of the more controversial aspects of WB transfusion is the use of fresh WB after cardiopulmonary bypass in patients undergoing complex cardiac surgery. Some investigators found improved hemostasis in the perioperative period when WB, less than 48 hours old, was transfused.^{24,25} Data suggest that improved platelet function was responsible for the lower blood loss seen in children under 2 years old undergoing complex cardiac surgery.^{24,25} Obviously, the logistics of obtaining blood less than 48 hours old with current blood-manufacturing requirements makes it difficult to meet these needs on a consistent basis.

TRANSFUSION OF RBCS IN PATIENTS LESS THAN 4 MONTHS OF AGE

Criteria for transfusion of patients less than 4 months of age are different from those for older children. Infants of this age group are considered separately, not only due to their small blood volume but also due to unique physiologic factors, such as decreased production of endogenous EPO in the premature infant in response to anemia and physiologic anemia of infancy. Another important difference is their humoral immune systems, making them inefficient at forming antibodies in response to antigenic RBC challenges, when compared with older infants and children.^{7,8} Because these infants are some of the most heavily transfused patients in the hospital, their needs require special attention.⁹ Practice is variable and criteria should be developed for each institution. There are a variety of published guidelines available, many derived empirically by panels of "experts" without rigorous scientific methods. Of note, the practice of transfusing RBCs solely for the purpose of replacing iatrogenic blood loss is no longer common.^{13,26-29} Transfusion may be appropriate as summarized in Table 2.^{9,29}

RBCs are routinely produced from WB collection and are stored in one of several anticoagulant and/or preservative solutions, which have varying compositions and shelf lives. For simple, small-volume transfusion, a dose of 5 to 15 mL per kg is administered, whereas larger-volume transfusions are used in hypotensive shock, extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), exchange transfusion, and cardiopulmonary bypass. Donor expo-

TABLE 2. Guidelines for transfusion of RBCs in patients less than four months of age

1. Hct <20% with *low reticulocyte count* and symptoms of anemia*
2. Hct <30% with an infant:
 - On <35% hood O₂
 - On O₂ by nasal cannula
 - On continuous positive airway pressure and/or intermittent mandatory ventilation with mechanical ventilation with mean airway pressure <6 cm H₂O
 - With *significant* apnea or bradycardia†
 - With *significant* tachycardia or tachypnea‡
 - With low weight gain§
3. Hct <35% with an infant:
 - On >35% hood O₂
 - On continuous positive airway pressure/intermittent mandatory ventilation with mean airway pressure ≥6-8 cm H₂O
4. Hct <45% with an infant:
 - On ECMO
 - With congenital cyanotic heart disease

* Tachycardia, tachypnea, poor feeding.

† More than six episodes in 12 hr or two episodes in 24 hr requiring bag and mask ventilation while receiving therapeutic doses of methylxanthines.

‡ Heart rate >180 beats/min for 24 hr; respiratory rate >80 breaths/min for 24 hr.

§ Gain of <10 g/day observed over 4 days while receiving ≥100 kcal/kg/day.

sure has been reduced by dedicating specific units to neonates, while taking advantage of the longer shelf life and improved viability of RBCs stored in additive solutions, which prolong the RBC shelf life to 42 days.³⁰⁻³³ Initially, there were concerns about the use of AS-1 in premature infants due to the presence of mannitol with its concomitant diuretic effects (750 mg/100 mL AS-1 vs. none in CPDA-1) and higher quantities of adenine (27 mg/100 mL AS-1 vs. 17.3 mg/63 mL CPDA-1). Both adenine and mannitol have been associated with renal toxicity in high concentrations.^{20,34-36} A variety of clinical trials and mathematical models have concluded that blood preserved in AS is safe when used for small-volume (5-15 mL/kg) transfusions and may actually improve blood glucose homeostasis.^{35,36} The safety and efficacy of the use of AS-3, which contains no mannitol but 30 mg per 100 mL AS-3 of adenine, has also been shown to be safe for small-volume neonatal transfusion.^{37,38} AS-5 is also used in blood collection, but there are currently no published studies in the neonatal population. Because its composition is similar to the other solutions, it may prove to have a similar safety profile. The transfusion service should make the clinician aware of the anticoagulant and/or preservative used for storage of RBCs, particularly for transfusion of the neonate.

Many transfusion services provide blood that lacks Hb S for select neonatal patients. Though there are no randomized controlled trials supporting or refuting this practice, it is generally recommended that blood lacking Hb S be used in massive or exchange transfusion of the

newborn, based on isolated case reports of donor blood sickling in patients with poor oxygenation.²⁶

TRANSFUSION OF RBCs IN CHILDREN GREATER THAN 4 MONTHS OF AGE

The guidelines for assessing transfusion in this group of patients are found in Table 3^{5,26,39} and reflect those used for adults. As with other forms of transfusion therapy, RBC transfusion should be based on clinical signs and symptoms of anemia, not laboratory values alone.^{5,40-44}

RBC transfusion plays an integral role in the treatment of many clinical complications of sickle cell disease.^{45,46} Raising the Hct and lowering the percentage of Hb S to levels between 20 and 50 percent are important in the management of complications.⁴⁵⁻⁴⁸ These complications include cerebrovascular accident, acute chest syndrome, splenic sequestration, and recurrent priapism. Preoperative transfusion, aimed at achieving a Hb level of 10 g per dL in patients who will undergo general anesthesia, has been shown to decrease the risk of perioperative complications, regardless of percentages.⁴⁷⁻⁴⁹ Simple or exchange transfusion, to reach a Hb S of less than 30 percent, followed by transfusion every 3 to 4 weeks, has also been shown to reduce the risk of first stroke in children with abnormally high blood-flow velocity on transcranial Doppler ultrasonography.⁵⁰

In this population, failure to achieve expected increments or decreases in Hb concentrations after transfusion may be due to delayed hemolytic transfusion reactions in the absence of detectable antibody.⁵¹⁻⁵³

TABLE 3. Guidelines for transfusion of RBCs in patients more than four months of age (details in text)

1. Emergency surgical procedure in patient with *significant preoperative anemia*
2. Preoperative *anemia* when other corrective therapy is not available
3. Intraoperative blood loss ≥15% total blood volume
4. Hct <24%:
 - In perioperative period, with *signs and symptoms of anemia*
 - While on chemotherapy/radiotherapy
 - Chronic congenital or acquired *symptomatic anemia*
5. Acute blood loss with *hypovolemia* not responsive to other therapy
6. Hct <40% with:
 - *Severe pulmonary disease*
 - ECMO
7. Sickle cell disease:
 - Cerebrovascular accident
 - Acute chest syndrome
 - Splenic sequestration
 - Recurrent priapism
 - Preoperatively when general anesthesia is planned to reach Hb = 10 g/dL
8. Chronic transfusion programs for disorders of RBC production (such as β -thalassemia major and Diamond-Blackfan syndrome unresponsive to therapy)³⁹

Therefore, conservative transfusion management, including refraining from transfusion in asymptomatic individuals, is crucial. In various case reports, corticosteroids have been used successfully to treat this immune-based hemolysis.⁵³ Baseline RBC antigen typing (e.g., Rh, Kell) should be obtained before transfusion to aid in subsequent selection of blood as antibodies develop.

TRANSFUSION OF PLATELET CONCENTRATES

The guidelines for transfusion in older infants and children are adapted from those used for adults.^{42,54,55} Platelet transfusion guidelines are summarized in Tables 4 and 5. Note that routine use of platelets is not indicated in patients with autoimmune thrombocytopenia and/or idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) on the basis of platelet count alone because the autoantibodies present in the patient will most likely destroy the transfused platelets. In addition, some of these patients will have normal bleeding times with adequate hemostasis in the face of thrombocytopenia.^{9,23,56} Platelet transfusion is also contraindicated for patients with thrombotic thrombocytopenic purpura because this has been associated with thrombosis after administration.²⁰

The normal platelet count of a neonate is the same as that of older children and adults. When calculating the dose of platelets for a child, 5 to 10 mL per kg of either a random donor or apheresis unit should result in a rise in platelet count of 50 to 100 $\times 10^9$ per L. For children over 10 kg, a dose of 1 unit per 10 kg should produce the same results. This response can be blunted if the infant or child is septic, febrile, has disseminated intravascular coagulation, or shows other evidence of consumptive coagulopathy.⁵⁶ Volume reduction of platelet concentrates is not usually necessary because using the recommended dosages should yield an adequate rise. For small-volume patients, though, it can be helpful as a means to remove incompatible plasma given that there have been published reports of hemolysis after transfusion of platelets that are ABO mismatched.⁵⁷⁻⁵⁹ Volume reduction is also indicated in premature infants with renal ischemia, or compromised cardiac function, who are at risk for vol-

TABLE 5. Guidelines for platelet transfusion in patients with a normal platelet count

1. Active bleeding in association with a qualitative platelet defect
2. Unexplained, *excessive bleeding* in a patient undergoing cardiopulmonary bypass
3. Patient undergoing ECMO:
 - With a platelet count of $<100 \times 10^9/L$
 - With *higher platelet counts* and bleeding

ume instability.⁷ Methods for volume reduction of platelets have been published, but there is no consensus regarding optimal centrifugation rates and practice varies.²⁰

Premature infants (gestational age <37 weeks) who are ill deserve special attention. The sick preterm infant, with comorbid disease, is at greater risk for intracranial hemorrhage due to poor platelet function and decreased levels of plasma coagulation proteins. In addition, the underdeveloped subependymal matrix with endothelial lining capillaries are poorly supported and predisposed to rupture in the preterm brain.^{7,9,56} Platelet transfusion is generally recommended in a sick premature infant when the platelet count is below 100 $\times 10^9$ per L and in a stable premature infant when the platelet count is below 50 $\times 10^9$ per L, provided there is active bleeding or an invasive procedure is planned.^{9,23,56,60-62} A multicenter prospective randomized controlled trial of 252 infants, all of whom were less than 33 weeks gestational age and had platelet counts below 150 $\times 10^9$ per L, assessed the benefit of prophylactic transfusion in infants with platelet counts maintained above 150 $\times 10^9$ per L. The authors concluded that there was no reduction in the rate of intracranial hemorrhage for the group with higher platelet counts when compared with the group transfused with counts of 50 $\times 10^9$ per L.⁶¹ Therefore, intracranial bleeding may still occur in the premature infant whose platelet count is maintained above 100 $\times 10^9$ per L.⁶⁰⁻⁶² Levels for prophylaxis in older children generally reflect those used for adults.^{26,63,64}

Standard guidelines for transfusion of blood components during ECMO do not exist. ECMO is a form of cardiopulmonary bypass used to support patients with reversible pulmonary disease or temporary cardiac insufficiency. The process can be done through either venoarterial access or venovenous access. Due to the risk of platelet activation as blood flows through the extensive tubing and membrane of the ECMO circuitry, patients must be heparinized to prevent thrombosis. Again, there are no data on the optimum platelet level required to prevent bleeding and reduce the risks of serious hemorrhagic sequelae, though most centers keep patients at levels of 100 $\times 10^9$ per L and transfuse to higher levels when there is active bleeding.⁶⁵⁻⁶⁹

TABLE 4. Guidelines for platelet transfusion in children

1. Platelet count 5-10 $\times 10^9/L$ with failure of platelet production
2. Platelet count $<30 \times 10^9/L$ in neonate with failure of platelet production⁵⁶
3. Platelet count $<50 \times 10^9/L$ in stable premature infant:
 - With *active bleeding*
 - Invasive procedure with failure of platelet production
4. Platelet count $<100 \times 10^9$ in *sick* premature infant:
 - With *active bleeding*
 - Invasive procedure in patient with DIC

TRANSFUSION OF GRANULOCYTE CONCENTRATES

All transfusions of granulocyte concentrates should be evaluated in light of current available information. For infants, a dose of 10 to 15 mL per kg is recommended, which is about $1\text{ to }2 \times 10^9$ PMN per kg.⁹ Studies of the efficacy of granulocyte transfusion in septic neutropenic neonates have reached conflicting conclusions. Because neonatal neutrophil function is often abnormal, the use of granulocyte transfusions in this age group may be beneficial.^{9,70-76} There has been speculation that the lack of proven efficacy of granulocytes is due to limitations in collecting a high-enough dose, one that would be similar to the endogenous response of normal individuals fighting an infection. Therefore, due to the smaller blood volume of infants and young children, they may have better response to this form of therapy. A meta-analysis published in 1996 looked at the collective data of 7 adult and 5 neonatal clinical studies. The authors concluded that the efficacy of granulocyte transfusion in neonates appeared to be dose dependent, with doses greater than 1×10^9 PMN per kg offering better clinical response.⁷⁰ Granulocyte concentrates prepared by apheresis are more desirable than those prepared from buffy coats because they produce a higher yield.^{9,70}

Likewise, studies of the efficacy of granulocyte transfusion in septic older children and adults have yielded conflicting results. For adults and larger children, a dose of 1×10^{10} PMN per kg is recommended.^{70,77} Components collected from donors on a regimen of both G-CSF and steroid mobilization can yield higher numbers of granulocytes than those collected from an unstimulated donor. There is hope that these higher-dose components will be more effective in larger patients.²⁰

G-CSF and GM-CSF are also used in the treatment of neutropenic children with malignancies, reflecting the use in adults.⁷⁸ Additional indications may be developed in neonates and children as the field evolves.⁷⁵⁻⁸¹ The use of IVIG for prevention of neonatal sepsis and as an adjunct to treatment has been investigated. The results of various studies have yielded conflicting data, and its use varies per institution.^{8,9,53,82-85} Guidelines for granulocyte transfusion are listed in Table 6.

AABB requires that all allogeneic units for transfusion are tested with all FDA-required tests. Because granulocytes must be used within 24 hours of collection,

the occasion may arise when infectious disease testing is not completed, but the unit must be transfused. The risks and benefits of transfusing an untested component must be weighed by the transfusing physician, in conjunction with the patient's parents. Some blood-collection facilities will attempt to obtain granulocytes from frequent platelet donors who have been appropriately tested in the preceding 10 days and found acceptable for donation. On other occasions, a granulocyte donor is asked to submit a blood sample for testing before collection and, if negative for all infectious disease markers, serves as a donor. The component can then immediately be shipped and transfused. In an emergency situation, when appropriately labeled, AABB Standard 5.8.4.1 does allow the distribution of blood before completion of tests. The tests must be performed as soon as possible, and any reactive results must be reported to the recipient's physician as soon as possible.¹⁹

TRANSFUSION OF FFP

The transfusion of FFP is indicated when there is bleeding, or when an invasive procedure is planned in a patient with documented coagulation factor deficiency, or a significantly prolonged prothrombin time and/or partial thromboplastin time. The sample for coagulation testing must be obtained from a heparin-free source to assure that the laboratory values are representative of the patient's ability to form thrombi. FFP should *only* be used if a specific factor concentrate is not available or in the case of liver failure where multiple factors are simultaneously decreased. FFP is administered in doses of 10 to 15 mL per kg.²⁰

FFP is not indicated for volume expansion.⁸⁶ A large multicenter study investigated the prophylactic use of FFP for volume expansion in infants less than 32 weeks of gestational age. Routine use of FFP did not reduce the mortality of premature infants.⁸⁷ Prophylactic use of FFP or any pharmacologic intervention to expand intravascular volume had no effect on the risk of death or subsequent disability in this population.⁸⁸

The treatment of DIC must be tailored to the clinical situation, while weighing the risks and benefits of anticoagulation against the need for hemostasis. FFP is used in the treatment of DIC, confirmed or suspected, when therapy of the underlying illness has begun and there is acute bleeding, along with a prolonged prothrombin time and/or partial thromboplastin time more than two times the age-related normal values. Note that a positive D-dimer and/or fibrin degradation products in this setting provides laboratory confirmation of DIC.⁸⁶ Other guidelines are summarized in Table 7.^{42,55,86,89-91}

S/D plasma is manufactured from approximately 2500 units of pooled, thawed FFP. The mixture is treated with the solvent tri(n-butyl) phosphate and the detergent Triton X-100 to destroy the lipid coat of enveloped vi-

TABLE 6. Guidelines for granulocyte transfusion in children
1. Neonates or children with <i>neutropenia</i> or granulocyte dysfunction with bacterial sepsis and lack of responsiveness to <i>standard therapy</i>
2. <i>Neutropenic</i> neonates or children with fungal disease not responsive to <i>standard therapy</i>

TABLE 7. Guidelines for the transfusion of FFP*

1. Support during the management of disseminated intravascular coagulation
2. Replacement therapy:
 - When specific factor concentrates are not available, including but not limited to, antithrombin III, protein C or S deficiency, FII, FV, FX, and FXI
 - During therapeutic plasma exchange when FFP is indicated (cryo-poor plasma, plasma from which the cryoprecipitate has been removed, or S/D plasma may be beneficial in thrombotic thrombocytopenic purpura not responsive to conventional plasma exchange)^{90,91}
3. Reversal of coumadin in an emergency situation, such as before an invasive procedure with *active bleeding*

* FFP is not indicated for volume expansion or enhancement of wound healing.

TABLE 8. Guidelines for the use of cryoprecipitate

1. *Hypofibrinogenemia* or dysfibrinogenemia with active bleeding.
2. *Hypofibrinogenemia* or dysfibrinogenemia, undergoing an invasive procedure
3. FXIII deficiency with active bleeding or undergoing an invasive procedure in the absence of FXIII concentrate
4. Limited directed donor cryoprecipitate for bleeding episodes in small children with hemophilia A (Note: previously untreated children should receive recombinant FVIII)
5. In the preparation of fibrin sealant
6. vWD:
 - Active bleeding
 - Before an invasive procedure
 - Cryoprecipitate is only used in vWD disease when:
 - Deamino-D-arginine vasopressin (vasopressin) is contraindicated, not available or does not elicit response
 - Virally inactivated plasma-derived FVIII concentrate, which contains vWF, is not available

rases, resulting in inactivation. Published data have reported this component to be safe and efficacious to use in the same settings as FFP (with the exception of DIC, which is not an approved indication) but with reduced risk of viral transmission. Due to the pooling process, the levels of factor levels are more consistent than those seen in FFP.⁹²⁻⁹⁴ The National Hemophilia Foundation Medical and Scientific Advisory Council recommended that either S/D plasma or donor-retested plasma be used as plasma alternatives when FFP is indicated, unless there are emergency situations where these components are not readily available.⁹⁵ Of note, S/D plasma has been found to have decreased amounts of protein S and antiplasmin when compared with FFP, raising concerns about an increase in the risk of thrombosis.^{96,97} On March 29, 2002, the FDA issued a warning to physicians advising that S/D plasma not be used for patients undergoing liver transplant or for patients with other forms of liver disease or coagulopathy.⁹⁸ In addition, despite the presence of neutralizing antibodies, there has been transmission of both HAV and parvovirus B-19.⁹⁴ At the current time, S/D plasma is not being manufactured.

TRANSFUSION OF CRYOPRECIPITATE

Cryoprecipitate contains the same levels of FVIII, FXIII, fibrinogen, vWF, and fibronectin as FFP, but in a much smaller volume. This reduced volume (15 mL) allows more rapid replacement of these specific factors than a single unit of FFP (200 mL), while reducing the risk of volume overload. This is especially important for the small-volume patient. Due to patterns of inappropriate use of cryoprecipitate in some institutions, transfusion services may choose to evaluate all cryoprecipitate transfusions. In infants, a single unit of 10 to 15 mL as a standard dose is usually sufficient to achieve hemostasis. Table 8 summarizes its uses.^{8,20,23,42,55,89}

Fibrin sealants have been used during surgery to achieve rapid topical hemostasis. In the past, a variety of

homegrown methods employed for the preparation of fibrin sealant have required mixing cryoprecipitate, containing fibrinogen, with bovine thrombin and calcium, causing the activation of fibrinogen.^{99,100} In 1998, the FDA approved the first commercially manufactured fibrin sealants, Tisseel, distributed by Baxter Healthcare Corporation (Deerfield, IL) and HemaSeel APR, distributed by the Hemacure Corporation (Montreal, Canada). The advantage of the commercially prepared component is its greater bonding strength, more rapid preparation time, and increased safety profile due to viral inactivation processes during manufacturing, when compared with those preparations made at the bedside. In addition, the use of a human source of thrombin prevents the development of sensitization to bovine thrombin that has been seen in the homegrown preparations. Patients exposed to bovine thrombin are at risk for developing antibodies to bovine FV that cross-reacts with human FV and can lead to serious hemorrhage.¹⁰¹⁻¹⁰³ There is limited experience with fibrin sealants in pediatric patients.^{104,105}

TRANSFUSION OF CLOTTING FACTOR CONCENTRATES

Bleeding or thrombosis in patients with documented coagulation or antithrombotic factor deficiencies may require factor replacement. Specific clotting concentrates will be the component of choice as they become commercially available. In situations where these components are not available, blood components that contain multiple coagulation factors, such as FFP, may be used.

Many factor concentrates are still derived from human plasma. A variety of processes are used (e.g., ion exchange chromatography, cryoprecipitation) to fractionate plasma. The goal is to isolate the specific coagulation proteins in high concentration while removing impurities. In addition, by using heat, S/D treatment, or

both, enveloped viruses are inactivated. Within the past several years, the use of molecular techniques has provided a growing supply of recombinant coagulation components to treat both hemophilia A and B. Recombinant clotting factor components have not been associated with any infectious disease transmission to date.¹⁰⁶

FVIII concentrate

FVIII concentrate is the component of choice in patients with documented hemophilia A (classic hemophilia). FVIII is indicated before an invasive procedure, in response to a bleeding episode, or for prevention of chronic joint disease (so called prophylaxis). For children with severe hemophilia A, routine infusion of FVIII may provide primary or secondary prophylaxis to prevent bleeding episodes. The Medical and Scientific Advisory Council of the National Hemophilia Foundation recommends recombinant FVIII as the component of choice for these patients; human-derived FVIII is only indicated when the patient prefers to continue its use or when recombinant VIII is not available.¹⁰⁷ Plasma-derived FVIII concentrates, which retain vWF activity, are also indicated in patients with severe or variant forms of vWD, when deamino-D-arginine vasopressin is ineffective or contraindicated, and should be used for prevention of bleeding at surgery.²⁰

F IX concentrate

F IX concentrates are indicated for bleeding or before invasive procedures in patients with documented hemophilia B (Christmas disease). There are three types of F IX concentrates available: recombinant F IX, coagulation F IX (a purer plasma-derived component), and prothrombin complex concentrates (PCC). All are used for treatment of F IX deficiency either for on-demand needs or prophylaxis. Recombinant F IX, licensed in 1995, is the component of choice for young children with hemophilia B. Rare patients with hemophilia B are treated with PCC, which contain FII, FVII, F IX, and FX. When there is no clinical response to PCC, activated PCC can be used. Both components are known to carry a risk of thrombosis.^{108,109}

When a hemophilia patient develops an inhibitory antibody to FVIII or F IX, routine doses of factor concentrate will not result in hemostasis. For patients with low titer inhibitors (<5 BU) bleeding episodes may be successfully treated with higher-than-routine doses of factor. For patients with higher titer inhibitors, hemostasis may require the infusion of factor concentrates that bypass the need for FVIII or F IX. Concentrates with bypass activity include rVIIa and PCCs. Porcine FVIII might also be useful in this context. The production of high titer inhibitors may be eliminated or reduced by institution of immune tolerance protocols that require routine infusion of FVIII or F IX in higher-than-routine doses until the in-

hibitor titer falls to undetectable levels.¹⁰⁹⁻¹¹¹ Frequent large-volume exchange with FFP can also overcome factor inhibition.¹¹²

Select coagulation concentrates

Patients with deficiencies of the naturally occurring anticoagulants antithrombin III, protein C, and protein S may require prophylaxis in the following conditions:¹¹³

Antithrombin III concentrate. This component is indicated in patients with documented congenital deficiency who have had thrombosis.

Protein S concentrate. This component is indicated in patients with documented congenital deficiency and thrombosis. This component is currently available in Europe.

Protein C concentrate. This component is indicated in patients with documented congenital deficiency and thrombosis. This component is only available for compassionate use but is being evaluated in phase II clinical trials in the US as a treatment for sepsis.¹¹⁴

TRANSFUSION OF ALBUMIN (5%, 25%)

Transfusion of albumin, manufactured from human plasma pools, is indicated when there is need for volume expansion and colloid replacement. There is no evidence that albumin serves a role either as a nutritional supplement or as correction for ascites and peripheral edema secondary to portal hypertension. In addition, there has been concern raised that transfused albumin can leak into alveoli, further reducing oxygenation in respiratory distress syndrome. The benefits and risks of albumin should be weighed.¹¹⁵ The guidelines for its use are summarized in Table 9.^{20,23}

IMMUNE GLOBULIN PREPARATIONS

IVIG

IVIG is derived from pooled human plasma that has undergone Cohn fractionation. The development of complement-activating IgG aggregates during the manufacturing process has been associated with side effects such as anaphylaxis and severe hypotension. Efforts to further purify the component are ongoing.¹¹⁶ Current uses of IVIG are summarized in Table 10.

Neonatal sepsis deserves special consideration. Several studies have supported the use of IVIG to increase opsonization and phagocytosis in neonates with age-specific abnormalities of granulocyte function,⁸²⁻⁸⁴ although its use to prevent sepsis has not been proven.⁸⁴ As stated earlier, clinical trials looking at the role of IVIG in the treatment and prevention of neonatal sepsis have yielded conflicting results and its use varies.^{77,82} The uses for IVIG are constantly expanding; therefore, it is important to modify guidelines as more information becomes available.^{85,117,118}

TABLE 9. Guidelines for the use of albumin*

1. *Acute hypotension* in patients with one of the following conditions:
 - *Acute or chronic* liver failure
 - After paracentesis for ascites
 - Newborns with sepsis and/or hyaline membrane disease
2. To maintain blood volume in selected patients during
 - Therapeutic phlebotomy for polycythemia
 - Plasma exchange procedures
3. To induce diuresis in combination with a diuretic in patients with fluid overload and:
 - Protein-losing enteropathy or nephropathy
 - *Acute chronic* liver failure
4. To elevate protein when total protein <52 g/L (5.2 g/dL) and/or albumin <18 g/L (1.8 g/dL) in cases of:
 - Burns, after the first 24 hr
 - Nonhemorrhagic shock
 - Acute respiratory distress syndrome in selected patients
 - *Severe* periphera edema
5. Cardiovascular compromise secondary to hypovolemia associated with:
 - Surgery with extracorporeal circulation
 - *Shock/preshock*
 - *Significant* tachycardia

* Albumin should be used with caution in certain patients (see text).

TABLE 10. Guidelines for the use of IVIG

1. Immune deficiency states—humoral
 - Primary, excluding patients with selective IgA deficiency
 - Secondary, including HIV infection, marrow transplant recipients
2. Hematologic diseases such as ITP, Evans syndrome, autoimmune hemolytic anemia (steroid resistant)
3. Prophylaxis to prevent opportunistic infection in marrow transplant patients
4. Sepsis neonatorum
5. Neonatal alloimmune thrombocytopenia
6. *Thrombocytopenia* secondary to maternal autoimmune disease (ITP, systemic lupus erythematosus)
7. Miscellaneous: Kawasaki syndrome, Guillain-Barré syndrome

Hyperimmune globulins

Hyperimmune globulins are derived from donors who have either been naturally immunized for commercial globulin production. Varicella-zoster immune globulin is indicated in neonates whose mothers have had varicella in the perinatal period, or in immune compromised children, without a history of varicella or protective antibodies to the virus (including those with HIV) exposed to varicella-zoster within the past 72 hours.¹¹⁹

Rh immune globulin (RhIG or anti-D) is used to prevent immunization in an D– mother immunized by a D+ fetus or after the transfusion of D+ blood and/or blood components to D– recipients, particularly female recipients. Rh immunization can result in HDN with subsequent pregnancies. In the US, two RhIG components are licensed for prevention of Rh immunization, an IM form and an IV preparation.²⁰

Another indication for the IV preparation of RhIG is in the treatment of acute and/or chronic immune-mediated thrombocytopenic purpura in D+ patients only. Theoretically, the anti-D binds to the D antigen, and subsequently the coated RBC binds to the Fc receptor in the spleen, allowing antibody-coated platelets to bypass the blockade. This may be used as first-line treatment, not just for patients unresponsive to other treatments.^{120,121}

WBC-REDUCED BLOOD COMPONENTS

Recently, many studies have evaluated the methods, benefits, and risks of WBC reduction. Research regarding additional benefits in the use of WBC reduction is actively evolving, and each institution will need to tailor their individual guidelines to reflect their interpretation of the current literature. In 1998 and again in 2001, advisory committees to the FDA voted unanimously to endorse universal WBC reduction of all cellular blood components, with the exception of granulocytes.^{122,123} Canada and regions of Europe have adopted universal WBC reduction, the latter as a possible protection against vCJD.^{124,125} Despite years of studies and discussions, controversy in the US continues.¹²⁶⁻¹²⁸ Currently, some blood manufacturers produce WBC-reduced components exclusively and some hospital transfusion services, likewise, maintain a 100-percent WBC-reduced inventory. Components must contain less than 5×10^6 WBCs to be labeled as WBC reduced.¹⁹

WBC-reduced blood components have been demonstrated to prevent the recurrence of febrile nonhemolytic transfusion reactions, to reduce the risk of alloimmunization to HLAs in selected patients, and to reduce the risk of CMV in selected patients.^{20,126-128} They have also been shown to prevent of postcardiopulmonary bypass lung injury.¹²⁹⁻¹³² Many institutions have chosen to use WBC-reduced blood components, in lieu of the traditional seronegative components, when CMV reduced-risk components are indicated. These groups cite prospective data that demonstrate an equivalent degree of protection against CMV transmission in several clinical situations, in conjunction with AABB recommendations. Since there is still some conflicting data regarding the comparison of rates of infection using seronegative versus WBC-reduced components, transfusion services must make their decisions based on evaluation of current data.^{129,133-137}

WBC reduction can be accomplished before storage, at the collection facility, in the blood bank before release to the patient, or after storage using bedside filtration devices. Studies have shown that WBC reduction performed before storage, as part of component preparation, might be superior to bedside WBC reduction and confer additional benefits to the stored component as well as to the transfusion recipient. These benefits include a pos-

sible reduction in the bacterial load of components, when bacteria are present, reduced rates of HLA alloimmunization after transfusion, and a decreased incidence of transfusion reactions caused by cytokine release of aging WBCs.¹³⁸⁻¹⁴² WBC reduction before storage can also be accomplished through sterile doped filters in the blood bank after receipt from the collection facility. Depending on the age of the component at the time of filtration in the blood bank, some of the advantages discussed above may not apply.¹⁴³ The FDA's 2001 published draft guidance on prestorage leukocyte reduction states that WBC reduction before storage is favored over bedside WBC reduction.¹⁴⁴

The role of WBCs in immunomodulation is also being investigated. There is evidence that transfusion of allogeneic WBCs down regulates the immune system, leading to increases in infectious complications after surgery and increased rates of recurrence of colorectal and other malignancies in adults. Conversely, transfusion of non-WBC-reduced cellular components can decrease the severity of Crohn's disease.^{126,127,142-147}

Neonates rarely develop febrile nonhemolytic transfusion reactions and infrequently become alloimmunized. Hence, the need to provide WBC-reduced blood components in neonates may be less critical than in adults.¹⁴⁸⁻¹⁵³ On the other hand, transfused WBCs have no proven benefit, and some argue that all the known deleterious effects of allogeneic WBCs dictate their removal. Because of the difficulty of recognizing the clinical stigmata of transfusion reactions in infants, there might actually be deleterious effects that go unrecognized. A summary of the guidelines, for those who do not maintain a 100-percent WBC-reduced blood inventory, is found in Table 11.

PREVENTION OF CMV TRANSMISSION

CMV is a DNA virus that resides in WBCs and has been demonstrated to be transmitted through transfusion of cellular blood components. Naturally occurring infection is very common during the course of an individual's lifetime, as demonstrated by seroprevalence rates of up to 80 percent in certain geographic locations. Immunocompetent individuals recover fully from an acute infection, with many infections being asymptomatic. As with other members of the herpes group of viruses, CMV remains in a latent state in the immune individual, residing within

WBCs. Because it is very difficult to treat CMV infection, prevention of infection is important in patients considered to be at risk for serious sequelae. Those at risk for high morbidity and mortality are listed in Table 12.^{19,20,129,133-137} Though babies born to mothers with IgG antibody against CMV are considered to be at lower risk for CMV infection than those whose mothers lack protective antibody, reinfection with different strains during pregnancy leading to clinically significant perinatal CMV infections has been reported.¹⁵⁴

When a patient is at risk for transfusion-transmitted CMV disease, blood components should be selected or processed to reduce risk for CMV. Reduced-risk components are either seronegative or WBC reduced to less than 5×10^6 WBCs.¹⁹ CMV transmission can still occur in seronegative components due to false-negative serology or various scenarios where antibody levels may be too low to be detected at the time of testing. CMV transmission through WBC-reduced components can occur if a higher-than-anticipated residual number of WBCs are retained in the component or if the filter fails. The use of WBC-reduced blood components in patients requiring CMV reduced-risk components is discussed in the previous section.^{129,133-137,143}

PREVENTION OF GVHD

Transfusion-associated GVHD (TA-GVHD) occurs as the result of transfused lymphocytes engrafting and proliferating in the transfusion recipient. In contrast with GVHD after marrow transplant, untreated TA-GVHD is fatal in 90 percent of patients due to the resultant marrow hypoplasia. Because TA-GVHD rarely responds to treatment, other than marrow transplantation,¹⁵⁵ prevention is of paramount importance.^{133,156} Irradiation of cellular blood components dramatically reduces the risk of TA-GVHD.^{19,20,156}

Patients at risk for GVHD include those with decreased cellular immunity, premature infants, fetuses that receive in-utero transfusions, marrow transplant recipients, and patients receiving chemotherapy that results in severe immune suppression. An analysis of Japanese newborns with TA-GVHD concluded that newborns might be at increased risk for TA-GVHD. Of note, thymic abnormalities were observed in the infants at autopsy and some of these infants received blood from their par-

TABLE 11. Guidelines for WBC-reduced blood components

- 1. Prevent recurrence of febrile nonhemolytic transfusion reactions
- 2. Reduce the risk of HLA alloimmunization
- 3. To prevent CMV transmission (see text)
- 4. Prevent post cardiopulmonary bypass lung injury

TABLE 12. Patients requiring CMV reduced-risk components

- 1. Intrauterine transfusion
- 2. Premature infants weighing <1200 g at birth with:
 - Either infant or mother seronegative
 - CMV status unknown
- 3. Any patient identified as at risk for transfusion-transmitted CMV infection

ents, pointing toward risk factors for development of GVHD independent of age.^{14,157} Likewise, there are case reports describing TA-GVHD after transfusion in young children who had a previously undetected, underlying immune deficiency syndrome.^{14,155}

It is important to note that immunocompetent individuals are also at risk for TA-GVHD in the setting when an HLA-homozygous individual donates components for a recipient who is HLA-heterozygous at that allele. When this occurs, the transfused lymphocytes will recognize the host as foreign. Since there is an increased likelihood of this scenario occurring in blood relatives and in HLA-matched components, irradiation of directed cellular blood components from family members is required.^{19,20,156,157} Currently, there are no guidelines for universal irradiation of blood components transfused to all infants and/or children.¹⁴

Though current WBC-reduction filters are very efficient, WBC reduction has not been shown to prevent TA-GVHD.¹⁵⁸ The only known method of preventing TA-GVHD is irradiation at 2500 cGy using a device approved for blood irradiation by the FDA.^{19,156-158} The shelf life of irradiated RBCs is reduced to 28 days after irradiation due to acceleration of the storage lesion.^{19,159} Refer to Table 13 for a summary of the guidelines.

AUTOLOGOUS BLOOD AND BLOOD COMPONENTS

Autologous blood before deposit

Many studies document the safety of autologous donation, as well as its effectiveness in markedly decreasing allogeneic blood exposure in infants and children. Studies have looked at donations from as early as 3 months of age. The attached references cite some of these studies.¹⁶⁰⁻¹⁷³

Infants and small children represent a different group of autologous donors and patients than their adult counterparts. The major differences are decreased ability to compensate for volume changes in young children and infants, ability to cooperate, ability to understand the

procedure, venous access, smaller blood volume, adjustment of anticoagulant ratio in the collection set, and ability to give informed consent.²⁰

Autologous blood should only be ordered when there is a high likelihood of transfusion in a child who can safely self-donate blood. Self-donated blood may be an alternative for patients with multiple antibodies, for whom finding compatible blood is difficult.¹⁶⁶ As with any transfusion, autologous transfusion carries risks along with its benefits.^{20,26,160-173} Therefore, criteria for transfusion should be the same as those for transfusion of allogeneic blood and blood components.

Perioperative blood

For the collection and infusion of blood components collected through intraoperative hemodilution and perioperative salvage, guidelines should be established in conjunction with the hospital transfusion service. There are limited studies in pediatric patients that have shown safety in the pediatric population, with decreases in allogeneic exposure. The role of blood obtained by salvage in conjunction with other forms of autologous donation has not yet been fully explored in this patient population. Contraindications to the use of perioperative salvage include gross contamination of the field with bacteria and/or tumor.^{20,26,174-179}

Umbilical cord blood

Another approach that has been explored to meet transfusion needs of infants is the use of umbilical cord blood (UCB).¹⁸⁰⁻¹⁸⁶ Since placental vessels contain anywhere from 75 to 125 cc of blood, it has been postulated that using this otherwise wasted resource could serve as a means of autologous transfusion. Concern has been raised about the risk of bacterial contamination during delivery, with rates up to 9.6 percent in one study,¹⁸¹ as well as the viability and quality of UCB when compared with banked blood from adult, volunteer donors. In addition, those with the greatest need, the smallest infants, will have the smallest volumes of UCB available for post-natal transfusion. Whether or not the use of UCB as a form of autologous transfusion will prove to be beneficial by reducing overall donor exposure remains to be seen.¹⁸⁰⁻¹⁸⁶ In lieu of using UCB after delivery, others have advocated delaying cord clamping at the time of delivery, to administer a generous placental-fetal transfusion. For infants without volume constraints, this may be the best way to deliver additional RBCs.^{26,187}

AUTHORS' NOTE

For readers who would like further general information regarding pediatric transfusion therapy, the authors recommend cited references 6, 7, 8, 9, 13, 14, 16, 17, 20, 23, 26, 48, 56, 74, 77, 80, 113, 126, 137, and 164.

TABLE 13. Patients requiring irradiated blood components

1. Intra-uterine transfusion
2. Premature infants weighing <1200 g at birth
3. Patients with known or suspected cellular immune deficiencies
4. Patients undergoing marrow or peripheral blood progenitor cell transplant
5. Patients rendered *immunosuppressed* by chemotherapy or radiation treatment
6. Recipient of components from blood relatives
7. Recipients of HLA-matched or platelet crossmatch-compatible components

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Mary Beth Collins, BS, MT(ASCP)SBB; Elaine K. Jeter, MD; Allen I. Lipsey, MD, MPA; Samuel Pepkowitz, MD; Hannis W. Thompson, MD; and Janet Vincent, MS, SBB(ASCP) for their technical expertise, as well as Janet McGrath for past editorial assistance.

REFERENCES

- Williams AE, Thomson RA, Schreiber GB, et al. Estimates of infectious disease risk factors in US blood donors. Retrovirus Epidemiology Donor Study. *JAMA* 1997;277:967-72.
- Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, et al. The risk of transfusion-transmitted viral infections. The Retrovirus Epidemiology Donor Study. *N Engl J Med* 1996;334:1685-90.
- Stramer SL, Caglioti S, Strong DM. NAT of the United States and Canadian blood supply. *Transfusion* 2000;40:1165-8.
- Sazama K. Reports of 355 transfusion-associated deaths: 1976 through 1985. *Transfusion* 1990;30:583-90.
- Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH, AuBuchon JP. Transfusion medicine. First of two parts—blood transfusion. *N Engl J Med* 1999;340:438-47.
- Hume H, Bard H. Small volume red blood cell transfusions for neonatal patients. *Transfus Med Rev* 1995;9:187-99.
- Sacher RA, Luban NL, Strauss RG. Current practice and guidelines for the transfusion of cellular blood components in the newborn. *Transfus Med Rev* 1989;3:39-54.
- DePalma L, Luban NL. Blood component therapy in the perinatal period: guidelines and recommendations. *Semin Perinatol* 1990;14:403-15.
- Strauss RG. Transfusion therapy for neonates. *Am J Dis Child* 1991;145:904-11.
- Bednarek FJ, Weisberger S, Richardson DK, et al. Variations in blood transfusions among newborn intensive care units. *J Pediatr* 1998;133:601-7.
- Comprehensive accreditation manual for hospitals. MS.5.4.3, PI.3.1, TX.5.2. Oakbrook Terrace, IL: The Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations, 2002.
- Guidelines for conducting pediatric transfusion audits. 3rd ed. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks, 1992.
- Ramasethu J, Luban NC. Red blood cell transfusions in the newborn. *Semin Neonatol* 1999;4:5-16.
- Strauss RG. Data-driven blood banking practices for neonatal RBC transfusions. *Transfusion* 2000;40:1528-40.
- Strauss RG. Managing the anemia of prematurity: red blood cell transfusions versus recombinant erythropoietin. *Transfus Med Rev* 2001;15:213-23.
- Guidelines for blood utilization. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks, 2001.
- Strauss RG, Blanchette VS, Hume H, et al. National acceptability of American Association of Blood Banks Pediatric Hemotherapy Committee guidelines for auditing pediatric transfusion practices. *Transfusion* 1993;33:168-71.
- Holland PV. Consent for transfusion: Is it informed? *Transfus Med Rev* 1997;11:274-85.
- Gorlin JB, ed. Standards for blood banks and transfusion services. 21st ed. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks, 2002.
- Brecher ME, ed. Technical manual. 14th ed. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks, 2002.
- Murphy S, Gardner FH. Effect of storage temperature on maintenance of platelet viability: deleterious effect of refrigerated storage. *N Engl J Med* 1969;280:1094-8.
- O'Neill EM, Rowley J, Hansson-Wicher M, et al. Effect of 24-hour whole-blood storage on plasma clotting factors. *Transfusion* 1999;39:488-91.
- Blanchette VS, Hume HA, Levy GJ, et al. Guidelines for auditing pediatric blood transfusion practices. *Am J Dis Child* 1991;145:787-96.
- Manno CS, Hedberg KW, Kim HC, et al. Comparison of the hemostatic effects of fresh whole blood, stored whole blood, and components after open heart surgery in children. *Blood* 1991;77:930-6.
- Kwiatkowski JL, Manno CS. Blood transfusion support in pediatric cardiovascular surgery. *Transfus Sci* 1999;21:63-72.
- Hume HA. Blood components: preparation, indications and administration. In: Lilleyman JS, Hann IM, Blanchette VS, ed. *Pediatric Hematology*. London: Churchill Livingstone, 1999:709-39.
- Simon TL, Alverson DC, Aubuchon J, et al. Practice parameter for the use of red blood cell transfusions: developed by the Red Blood Cell Administration Practice Guideline Development Task Force of the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med* 1998;122:130-8.
- Maier RF, Obladen M, Scigalla P, et al. The effect of epoetin beta (recombinant human erythropoietin) on the need for transfusion in very low birth weight infants. European Multicentre Erythropoietin Study Group. *N Engl J Med* 1994;330:1173-8.
- Shannon KM, Keith JF 3rd, Mentzer WC, et al. Recombinant human erythropoietin stimulates erythropoiesis and reduces erythrocyte transfusions in very low birth weight preterm infants. *Pediatrics* 1995;95:1-8.
- Cook S, Gunter J, Wissel M. Effective use of a strategy using assigned red cell units to limit donor exposure for neonatal patients. *Transfusion* 1993;33:379-83.
- Wang-Rodriguez J, Mannino FL, Liu E, Lane TA. A novel strategy to limit blood donor exposure and blood waste in multiply transfused premature infants. *Transfusion* 1996;36:64-70.
- Rosenberg EM, Chambers LA, Gunter JM, et al. A program to limit donor exposures to neonates undergoing

- extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatrics* 1994;94:341-6.
33. Minifee PK, Daeschner CW, Griffin MP, et al. Decreasing blood donor exposure in neonates on extracorporeal membrane oxygenation. *J Ped Surg* 1990;25:38-42.
 34. Strauss RG, Burmeister LF, Johnson K, et al. AS-1 red cells for neonatal transfusions: a randomized trial assessing donor exposure and safety. *Transfusion* 1996;36:873-8.
 35. Luban NL, Strauss RG, Hume HA. Commentary on the safety of red cells preserved in extended storage media for neonatal transfusions. *Transfusion* 1991;31:229-35.
 36. Goodstein MH, Herman JH, Smith JF, Rubenstein SD. Metabolic consequences in very low birth weight infants transfused with older AS-1-preserved erythrocytes. *Pediatr Pathol Mol Med* 1999;18:173-85.
 37. Rock G, Poon A, Haddad S, et al. Nutricel as an additive solution for neonatal transfusion. *Trans Sci* 1999;20:29-36.
 38. Strauss RG, Burmeister LF, Johnson K, et al. Feasibility and safety of AS-3 red blood cells for neonatal transfusions. *J Pediatr* 2000;136:215-9.
 39. Oliveri NF, Brittenham GM. Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia. *Blood* 1997;89:739-61.
 40. Consensus Conference. Perioperative red blood cell transfusion. *JAMA* 1988;260:2700-3.
 41. Simon TL, Alverson DC, AuBuchon J, et al. Practice parameter for the use of red blood cell transfusions. *Arch Pathol Lab Med* 1998;122:130-8.
 42. American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy. Practice guidelines for blood component therapy. *Anesthesiology* 1996;84:732-47.
 43. American College of Physicians. Practice strategies for elective red blood cell transfusion. *Ann Intern Med* 1992;116:403-6.
 44. Murphy MF, Wallington TB, Kelsey P, et al. Guidelines for the clinical use of red cell transfusions. *Br J Haematol* 2001;113:24-31.
 45. Ohene-Frempong K. Indications for red cell transfusion in sickle cell disease. *Semin Hematol* 2001;38(Suppl 1):5-13.
 46. Vichinsky EP. Current issues with blood transfusions in sickle cell disease. *Semin Hematol* 2001;38(Suppl 1):14-22.
 47. Vichinsky EP, Haberkern CM, Neumayr L, et al. A comparison of conservative and aggressive transfusion regimens in the perioperative management of sickle cell disease. The Preoperative Transfusion in Sickle Cell Disease Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:206-13.
 48. Cohen AR, Norris CF, Smith-Whitley K. Transfusion therapy in sickle cell disease. In: Capon SM, Chambers LA, eds. *New directions in pediatric hematology*. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks, 1996:39-88.
 49. Haberkern CM, Neumayr LD, Orringer EP, et al. Cholecystectomy in sickle cell anemia patients. Perioperative outcome of 364 cases from the National Preoperative Transfusion Study Group. *Blood* 1997;89:1533-42.
 50. Adams RJ, McKie VC, Hsu L, et al. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial doppler ultrasonography. *N Engl J Med* 1998;339:5-11.
 51. Garratty G. Severe reactions associated with transfusion of patients with sickle cell disease (editorial). *Transfusion* 1997;37:357-61.
 52. King KE, Shirey RS, Lankiewicz MW, et al. Delayed hemolytic transfusion reactions in sickle cell disease. Simultaneous destruction of recipients' red cells. *Transfusion* 1997;37:376-81.
 53. Petz LD, Calhoun L, Shulman IA, Herron RM. The sickle cell hemolytic transfusion reaction syndrome. *Transfusion* 1997;37:382-92.
 54. Consensus conference: platelet transfusion therapy. *JAMA* 1987;257:1777-80.
 55. Practice parameter for the use of fresh-frozen plasma cryoprecipitate and platelets. *JAMA* 1994;271:777-81.
 56. Manno CS, Friedman DF. Neonatal transfusion. In: Spitzer A, ed. *Intensive care of the fetus and neonate*. St. Louis: Mosby-Yearbook, 1996:1112-39.
 57. Larsson LG, Welsh VJ, Ladd DJ. Acute intravascular hemolysis secondary to out-of-group platelet transfusion. *Transfusion* 2000;40:902-6.
 58. Moroff G, Friedman A, Robkin-Kline L, et al. Reduction of the volume of stored platelet concentrates for use in neonatal patients. *Transfusion* 1984;24:144-6.
 59. McManigal S, Sims KL. Intravascular hemolysis secondary to ABO incompatible platelet products. An underrecognized transfusion reaction. *Am J Clin Pathol* 1999;111:202-6.
 60. Andrew M, Castle V, Saigal S, et al. Clinical impact of neonatal thrombocytopenia. *J Pediatr* 1987;110:457-64.
 61. Andrew M, Vegh P, Caco C, et al. A randomized, controlled trial of platelet transfusions in thrombocytopenic premature infants. *J Pediatr* 1993;123:285-91.
 62. Castle V, Andrew M, Kelton J, et al. Frequency and mechanism of neonatal thrombocytopenia. *J Pediatr* 1986;108:749-55.
 63. Beutler E. Platelet transfusions: the 20,000/ μ L trigger. *Blood* 1993;81:1411-3.
 64. Pisciotto PT, Benson K, Hume H, et al. Prophylactic versus therapeutic platelet transfusion practices in hematology and/or oncology patients. *Transfusion* 1995;35:498-502.
 65. Rais-Bahrami K, Short BL. The current status of neonatal extracorporeal membrane oxygenation. *Semin Perinatol* 2000;24:406-17.
 66. Urlesberger B, Zobel G, Zenz W, et al. Activation of the clotting system during extracorporeal membrane oxygenation in term newborn infants. *J Pediatr* 1996;129:264-8.
 67. Plötz FB, van Oeveren W, Bartlett RB, Wildevuur CR. Blood activation during neonatal extracorporeal life support. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;105:823-32.
 68. Cheung PY, Sawicki G, Salas E, et al. The mechanisms of platelet dysfunction during extracorporeal membrane

- oxygenation in critically ill neonates. *Crit Care Med* 2000; 28:2584-90.
69. Meliones JN, Hansell DR. Extracorporeal membrane oxygenation: the role of blood components. In: Chambers LA, Issitt LA, eds. *Supporting the pediatric transfusion recipient*. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks, 1994:87-107.
 70. Vamvakas EC, Pineda AA. Meta-analysis of clinical studies of the efficacy of granulocyte transfusions in the treatment of bacterial sepsis. *J Clin Apheresis* 1996;11:1-9.
 71. Baley JE, Stork EK, Warkentin PL, Shurin SB. Buffy coat transfusions in neutropenic neonates with presumed sepsis: a prospective, randomized trial. *Pediatrics* 1987;80: 712-20.
 72. Cairo MS, Rucker R, Bennetts GA, et al. Improved survival of newborns receiving leukocyte transfusions for sepsis. *Pediatrics* 1984;74:887-92.
 73. Cairo MS, Worcester CC, Rucker RW, et al. Randomized trial of granulocyte transfusions versus intravenous immune globulin therapy for neutropenia and sepsis. *J Pediatr* 1992;120:281-5.
 74. Strauss RG, Levy GJ, Sotelo-Avila C, et al. National survey of neonatal transfusion practices: II. Blood component therapy. *Pediatrics* 1993;91:530-6.
 75. Schibler KR, Osborne KA, Leung LY, et al. A randomized, placebo-controlled trial of granulocyte colony-stimulating factor administration to newborn infants with neutropenia and clinical signs of early-onset sepsis. *Pediatrics* 1998;102:6-13.
 76. Hübel K, Dale DC, Liles WC. Granulocyte transfusion therapy: update on potential clinical applications. *Curr Opin Hematol* 2001;8:161-4.
 77. Price TH. The current prospects for neutrophil transfusion for the treatment of granulocytopenic infected patients. *Transfus Med Rev* 2000;14:2-11.
 78. Welte K, Gabrilove J, Bronchud MH, et al. Filgrastim (t-metHuG-CSF): the first 10 years. *Blood* 1996;88:1907-29.
 79. Engelfriet CP, Reesink HW, et al. International forum: granulocyte transfusion. *Vox Sang* 2000;79:59-66.
 80. Sweetman RW, Cairo MS. Blood component and immunotherapy in neonatal sepsis. *Transfus Med Rev* 1995;9: 251-9.
 81. Calhoun DA, Du Lunoe MY, et al. Granulocyte colony-stimulating factor serum and urine concentrations in neutropenic neonates before and after intravenous administration of recombinant granulocyte colony-stimulating factor. *Pediatrics* 2000;105:392-7.
 82. Jenson HB, Pollock BH. The role of intravenous immunoglobulins for the prevention and treatment of neonatal sepsis. *Semin Perinatol* 1998;22:50-63.
 83. Sandberg K, Fasth A, Berger A, et al. Preterm infants with low immunoglobulin G levels have increased risk of neonatal sepsis but do not benefit from prophylactic immunoglobulin G. *J Pediatr* 2000;137:623-8.
 84. Hill HR. Additional confirmation of the lack of effect of intravenous immunoglobulin in the prevention of neonatal infection (editorial). *J Pediatr* 2000;137:595-7.
 85. Rosenthal J, Cairo MS. Neonatal myelopoiesis and immunomodulation of host defenses. In: Petz LD, Swisher SN, Kleinman S, et al., eds. *Clinical practice of transfusion medicine*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, 1996: 685-704.
 86. Consensus Conference. Fresh-frozen plasma. Indications and risks. *JAMA* 1985;253:551-3.
 87. Northern Neonatal Nursing Initiative Trial Group. A randomised trial comparing the effect of prophylactic intravenous fresh frozen plasma gelatin or glucose on early mortality and morbidity in preterm babies. *Eur J Pediatr* 1996;155:580-8.
 88. Northern Neonatal Nursing Initiative Trial Group. Randomised trial of prophylactic early fresh-frozen plasma or gelatin or glucose in preterm babies: outcome at 2 years. *Lancet* 1996;348:229-32.
 89. Practice parameter for the use of fresh-frozen plasma cryoprecipitate and platelets. *JAMA* 1994;121:777-81.
 90. Moake JL, McPherson PD. Abnormalities of von Willebrand factor multimers in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *Am J Med* 1989;87:9N-15N.
 91. Byrnes JJ, Moake JL, Klug P, Periman P. Effectiveness of the cryosupernatant fraction of plasma in the treatment of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 1990;34:169-74.
 92. Pehta JC. Clinical studies with solvent detergent-treated products. *Transfus Med Rev* 1996;10:303-11.
 93. Inbal A, Epstein O, Blickstein D, et al. Evaluation of solvent/detergent treated plasma in the management of patients with hereditary and acquired coagulation disorders. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1993;4:599-604.
 94. Klein HG, Dodd RY, Dzik WH, et al. Current status of solvent/detergent-treated frozen plasma. *Transfusion* 1998; 38:102-7.
 95. Recommendation on plasma transfusion alternatives. New York: National Hemophilia Foundation, October 24, 1998.
 96. Mast AE, Stadanlick JE, Lockett JM, Dietzen DJ. Solvent/detergent-treated plasma has decreased antitrypsin activity and absent antiplasmin activity. *Blood* 1999;94:3922-7.
 97. Leebeek FWG, Schipperus MR, van Vliet HHD. Coagulation factor levels in solvent/detergent treated plasma (letter). *Transfusion* 1999;39:1150-1.
 98. Alford BL. Important new drug warning (letter). V.I. Technologies, Inc. (Vitex), March 29, 2002. Available at <http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2002/safety02.htm#plas+>.
 99. Gible JW, Ness PM. Fibrin glue: the perfect operative sealant? *Transfusion* 1990;30:741-7.
 100. Alving BM, Weinstein MJ, Finlayson JS, et al. Fibrin sealant: summary of a conference on characteristics and clinical uses. *Transfusion* 1995;35:783-90.

101. Sidentop KH, Park JJ, Shah AN, et al. Safety and efficacy of currently available fibrin tissue adhesives. *Am J Otolaryngol* 2001;22:230-5.
102. Radosevich M, Goubbran HI, Burnouf T. Fibrin sealant: scientific rationale, production methods, properties, and current clinical use. *Vox Sang* 1997;72:133-43.
103. Reiner AP. Fibrin glue increasingly popular for topical surgical hemostasis. *Lab Med* 1999;30:189-93.
104. Dadeya S, Kamlesh MS. Strabismus surgery: fibrin glue versus vicryl for conjunctival closure. *Acta Ophthalmol Scand* 2001;79:515-7.
105. Moisiuk SE, Scott S, Davi M, Wiseman N. Salvage of the ruptured spleen in an infant with very low birth weight. *J Pediatr Surg* 2000;35:1822-3.
106. Tabor E. The epidemiology of virus transmission by plasma derivatives: clinical studies verifying the lack of transmission of hepatitis B and C viruses and HIV type 1. *Transfusion* 1999;39:1160-8.
107. Recommendations concerning HIV, infection hepatitis, other transmissible agents in the treatment of hemophilia and related bleeding disorders. New York: National Hemophilia Foundation, November, 1997.
108. Lusher JM. Congenital coagulopathies and their management. In: Rossi ED, Simon TL, Moss GS, Gould SA, eds. *Principles of transfusion medicine*. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996:423-34.
109. Manno CS. Treatment options for bleeding episodes in patients undergoing immune tolerance therapy. *Hemophilia* 1999;5(Suppl 3):33-41.
110. Hedner U. Recombinant coagulation factor VIIa: from the concept to clinical application in hemophilia treatment in 2000. *Sem Thromb Hemost* 2000;26:363-6.
111. Shapiro A. Inhibitor treatment: state of the art. *Semin Hematol* 2001;38 (Suppl 12):26-34.
112. Grima KM. Therapeutic apheresis in hematological and oncological diseases. *J Clin Apher* 2000;15:28-52.
113. Andrew M, Monagle PT, Brooker L. Congenital prothrombotic disorders: presentation during infancy and childhood. In: *Thromboembolic complications during infancy and childhood*. Hamilton, Ontario, Canada: BC Decker, 2000:47-110.
114. Bernard GR, Vincent J-L, Laterre P-F, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;334:699-709.
115. Greenough A. Use and misuse of albumin infusions in neonatal care. *Eur J Pediatr* 1998;157:699-702.
116. Drohan WN, Hoyer LW. Plasma protein products. In: Anderson KC, Ness PM, eds. *The scientific basis of transfusion medicine*. Philadelphia: W.B. Saunders, 2000: 291-305.
117. Kobayashi RH, Stiehm ER. Immunoglobulin therapy. In: Petz LD, Swisher SN, Kleinman S, et al, eds. *Clinical practice of transfusion medicine* 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, 1996:985-1010.
118. Schwartz SA. Intravenous immunoglobulin treatment of immunodeficiency disorders. *Ped Clin NA* 2000;47:1355-69.
119. American Academy of Pediatrics. Varicella-zoster infections. In: Pickering LK, ed. 2000 red book: report of the Committee on Infectious Diseases. 25th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2000:624-38.
120. Scaradavou A, Woo B, Woloski BM, et al. Intravenous anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura: experience in 272 patients. *Blood* 1997;89:2689-700.
121. Salama A, Mueller-Eckhardt C. Use of Rh antibodies in the treatment of autoimmune thrombocytopenia. *Transfus Med Rev* 1992;6:17-25.
122. Blood Products Advisory Committee, 60th Meeting. Washington, DC: Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, September 18, 1998.
123. Advisory Committee on Blood Safety and Availability. Washington, DC: January 25-26, 2001.
124. Kleinman S. New variant Creutzfeldt-Jakob disease and white cell reduction: risk assessment and decision making in the absence of data (editorial). *Transfusion* 1999;39: 920-4.
125. Murphy MF. New variant Creutzfeldt-Jakob disease (nvCJD): the risk of transmission by blood transfusion and the potential benefit of leukocyte-reduction of blood components. *Transfus Med Rev* 1999;13:75-83.
126. Vamvakas EC, Blajchman MA. Universal WBC reduction: the case for and against. *Transfusion* 2001;41:691-712.
127. Sweeney JD. Universal leukoreduction of cellular blood components in 2001? Yes. *Am J Clin Pathol* 2001;115:666-73.
128. Goodnough LT. Universal leukoreduction of cellular blood components in 2001? No. *Am J Clin Pathol* 2001; 115:674-7.
129. Luban NLC, DePalma L. The use of leukodepleted blood components for neonates and infants. In: Sweeney J, Heaton A, eds. *Clinical benefits of leukodepleted blood products*. Austin, TX: RG Landes Company, 1995:153-66.
130. Breda MA, Drinkwater DC, Laks H, et al. Prevention of reperfusion injury in the neonatal heart with leukocyte-depleted blood. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;97:654-5.
131. Sawa Y, Nakano S, Shimazaki Y, et al. Myocardial protective effect and its mechanism of leukocyte-depleted reperfusion in neonatal rabbit hearts. *Ann Thorac Surg* 1994;58:1386-91.
132. Pearl JM, Drinkwater DC, Laks H, et al. Leukocyte-depleted reperfusion of transplanted human hearts prevents ultrastructural evidence of reperfusion injury. *J Surg Res* 1992;52:298-308.
133. Bowden RA, Slichter SJ, Sayers M, et al. A comparison of filtered leukocyte-reduced and cytomegalovirus (CMV) seronegative blood products for the prevention of transfusion-associated CMV infection after marrow transplant. *Blood* 1995;86:3598-603.

134. Landaw EM, Kanter M, Petz LD. Safety of filtered leukocyte-reduced blood products for prevention of transfusion-associated cytomegalovirus infection (letter). *Blood* 1996;87:4910-1.
135. Gilbert GL, Hayes K, Hudson IL, et al. Prevention of transfusion acquired cytomegalovirus infection in infants by blood filtration to remove leukocytes. *Lancet* 1989;1:1228-31.
136. American Association of Blood Banks. Association Bulletin #97-2: Leukocyte reduction for the prevention of transfusion-transmitted cytomegalovirus (TT-CMV). Bethesda, MD: American Association of Blood Banks, 1997.
137. Manno CS. What's new in transfusion medicine? *Pediatr Clin North Am* 1996;43:793-808.
138. Brecher ME, Pineda AA, Torloni AS, et al. Prestorage leukocyte depletion: effect on leukocyte and platelet metabolites, erythrocyte lysis, metabolism and in-vivo survival. *Semin Hematol* 1991(Suppl 5);28:3-9.
139. Kim DM, Brecher ME, Bland LA, et al. Prestorage removal of *Yersinia enterocolitica* from red cells with white cell-reduction filters. *Transfusion* 1992;32:658-62.
140. Blajchman MA, Bardossy L, Carmen RA, et al. An animal model of allogeneic donor platelet refractoriness: the effect of the time of leukodepletion. *Blood* 1992;79:1371-5.
141. Pietersz RNI, Steneker I, Reesink HW. Prestorage leukocyte depletion of blood products in a closed system. *Transfus Med Rev* 1993;7:17-24.
142. Bordin JO, Bardossy L, Blajchman MA. Growth enhancement of established tumors by allogeneic blood transfusion in experimental animals and its amelioration by leukodepletion: the importance of timing of the leukodepletion. *Blood* 1994;84:344-8.
143. Dzik S, Aubuchon J, Jeffries L, et al. Leukocyte reduction of blood components: public policy and new technology. *Transfus Med Rev* 2000;14:34-52.
144. Guidance for industry: pre-storage leukocyte reduction of whole blood and blood components intended for transfusion. Washington, DC: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research, January 31, 2001.
145. Houbiers JG, van de Velde CJ, van de Watering LM, et al. Transfusion of red cells is associated with increased incidence of bacterial infection after colorectal surgery: a prospective study. *Transfusion* 1997;37:126-34.
146. Kao KJ. Mechanisms and new approaches for the allogeneic blood transfusion-induced immunomodulatory effects. *Transfus Med Rev* 2000;14:12-22.
147. Blumberg N, Triulzi DJ, Heal JM. Transfusion-induced immunomodulation and its clinical consequences. *Transfusion Med Rev* 1990;4(Suppl):24-35.
148. Pisciotto PT, Luban NLC. Complications of neonatal transfusions. In: Popovsky MA, ed. *Transfusion reactions*. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks, 1996:321-56.
149. Holman P, Blajchman MA, Heddle N. Noninfectious adverse effects of blood transfusion in the neonate. *Transfus Med Rev* 1995;9:277-87.
150. DePalma L, Duncan B, Chan MM. The neonatal immune response to washed and irradiated red cells: lack of evidence of lymphocyte activation. *Transfusion* 1991;31:737-42.
151. Floss AM, Strauss RG, Goeken N, Knox L. Multiple transfusions fail to provoke antibodies against blood cell antigens in human infants. *Transfusion* 1986;26:419-22.
152. Strauss RG. Selection of white cell-reduced blood components for transfusions during early infancy. *Transfusion* 1993;33:352-7.
153. Strauss RG, Johnson K, Cress G, Cordle DG. Alloimmunization in preterm infants after repeated transfusions of WBC-reduced RBCs from the same donor. *Transfusion* 2000;40:1463-8.
154. Boppana SB, Rivera LB, Fowler KB, et al. Intrauterine transmission of cytomegalovirus to infants of women with preconceptional immunity. *N Engl J Med* 2001;344:1366-71.
155. Friedman D, Kwittken P, Bojana C, et al. DNA-based HLA typing of non-hematopoietic tissue used to select the marrow transplant donor for successful treatment of transfusion-associated graft-versus-host disease. *Clin Diagn Lab Immunol* 1994;1:590-6.
156. Anderson KC. Clinical indications for blood component irradiation. In: Baldwin ML, Jefferies LC, eds. *Irradiation of blood components*. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks, 1992:31-50.
157. Ohto H, Anderson KC. Posttransfusion graft-versus-host disease in Japanese newborns. *Transfusion* 1996;36:117-23.
158. Akahoshi M, Takanashi M, Masuda M, et al. A case of transfusion-associated graft-versus-host disease not prevented by white cell-reduction filters. *Transfusion* 1992;32:169-72.
159. Davey RJ, McCoy NC, Yu M, et al. The effect of prestorage irradiation on posttransfusion red cell survival. *Transfusion* 1992;32:525-8.
160. Goldman M, Rémy-Prince S, Trépanier A, Décary F. Autologous donation error rates in Canada. *Transfusion* 1997;37:523-7.
161. Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH, AuBuchon JP. Transfusion medicine. Second of two parts: blood conservation. *N Engl J Med* 1999;340:525-33.
162. Cohen JA, Brecher ME. Preoperative autologous blood donation: benefit or detriment? A mathematical analysis. *Transfusion* 1995;35:640-4.
163. AuBuchon JP, Birkmeyer JD. Controversies in transfusion medicine. Is autologous blood transfusion worth the cost? *Con. Transfusion* 1994;34:79-83.
164. Thompson HW, Luban NLC. Autologous blood transfusion in the pediatric patient. *J Pediatr Surg* 1995;30:1406-11.
165. Etchason J, Petz L, Keeler E, et al. The cost effectiveness

- of preoperative autologous blood donations. *N Engl J Med* 1995;332:719-24.
166. Chaplin H, Mischeaux JR, Inkster MD, et al. Frozen storage of 11 units of sickle cell red cells for autologous transfusion of a single patient. *Transfusion* 1986;26:341-5.
 167. Masuda M, Kawachi Y, Inaba S, et al. Preoperative autologous blood donations in pediatric cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1995;60:1694-7.
 168. Murto KT, Splinter WM. Perioperative autologous blood donation in children. *Transfus Sci* 1999;21:41-62.
 169. Hoshi Y, Maki N, Asai O. Predeposit autologous blood transfusion in infants and children (abstract). In: *Transfusion*. Vol. 37S. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks, 1997:S262 (66S).
 170. Novak RW. Autologous blood transfusion in a pediatric population. Safety and efficacy. *Clin Pediatr* 1988;27:184-7.
 171. Velardi F, Di Chirico A, Di Rocco C, et al. "No allogeneic blood transfusion" protocol for the surgical correction of craniosynostoses: II. Clinical application. *Child's Nerv Syst* 1998;14:732-9.
 172. Silvergleid AJ. Safety and effectiveness of predeposit autologous transfusions in preteen and adolescent children. *JAMA* 1987;257:3403-4.
 173. Tasaki T, Ohto H, Abe R, et al. New "leap-frog" technique for autologous blood donation. *Transfus Sci* 1991;12:307-10.
 174. Spain DA, Miller FB, Bergamini TM, et al. Quality assessment of intraoperative blood salvage and autotransfusion. *Am Surg* 1997;63:1059-63.
 175. Hishon ML, Ryan A, Lithgow P, et al. An evaluation of changes in composition and contamination of salvaged blood from the cardiopulmonary bypass circuit of pediatric patients. *Heart Lung* 1995;24:307-11.
 176. Gregoretti S. Suction-induced hemolysis at various vacuum pressures: implications for intraoperative blood salvage. *Transfusion* 1996;36:57-60.
 177. Kharasch SJ, Millham F, Vinci RJ. The use of autotransfusion in pediatric chest trauma. *Pediatr Emerg Care* 1994;10:109-12.
 178. Dahmani S, Orliaguet GA, Meyer PG, et al. Perioperative blood salvage during surgical correction of craniosynostosis in infants. *Br J Anaesth* 2000;85:550-5.
 179. Flynn JM, Nieves R. The use of intraoperative autotransfusion as a second stage of autologous blood use in pediatric orthopaedic surgery. *PR Health Sci J* 1995;14:259-62.
 180. Ballin A, Arbel E, Kenet G, et al. Autologous umbilical cord blood transfusion. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1995;73:F181-3.
 181. Golden SM, O'Brien WF, Lissner C, et al. Hematologic and bacteriologic assessment of autologous blood for neonatal transfusions. *J Pediatr* 1980;97:810-12.
 182. Eichler H, Schaible T, Richter E, et al. Cord blood as a source of autologous RBCs for transfusion to preterm infants. *Transfusion* 2000;40:1111-7.
 183. Surbek DV, Glanzmann R, Senn HP, et al. Can cord blood be used for autologous transfusion in preterm neonates? *Eur J Pediatr* 2000;159:790-1.
 184. Strauss RG. Autologous transfusions for neonates using placental blood. A cautionary note (editorial). *Am J Dis Child* 1992;146:21-2.
 185. Horn S, Mazor D, Zmora E, et al. Storage-induced changes in human newborn red cells. *Transfusion* 1987;27:411-4.
 186. Beattie R, Stark JM, Wardrop CA, et al. Autologous umbilical cord blood transfusion (letter). *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996;74:F221.
 187. Kinmond S, Aitchison TC, Holland BM, et al. Umbilical cord clamping and preterm infants: a randomized trial. *Br Med J* 1993;306:172-5. ■

Acute chest syndrome of sickle cell disease: new light on an old problem

Marie J. Stuart, MD, and B.N. Yamaja Setty, PhD

The pulmonary findings of acute chest syndrome of sickle cell disease have been well characterized in numerous studies. Whereas a third of patients have a documented infection associated with this syndrome, and fat embolism from necrotic marrow is the etiologic factor in another approximately 10%, no cause is discovered in the majority of patients. In most patients, however, the underlying pathophysiology is the presence of a hypoxia-driven, adhesion-related occlusive event in the pulmonary microcirculation. This may be accompanied by a decrease in the levels of normal cytoprotective and anti-adhesive mediators such as nitric oxide. In the patient with sickle cell disease, the lung is also a uniquely vulnerable target organ because its vasculature constricts with hypoxia in contrast to other vascular beds. This review will establish the links between known etiologic agents and the pathophysiology of this syndrome. An additional section of this review will deal with experimental therapies. The use of inhaled nitric oxide will be explored in depth because advances in this area are current and uniquely relevant to acute chest syndrome. *Curr Opin Hematol* 2001, 8:111–122 © 2001 Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

Department of Pediatrics, Division of Research Hematology, Jefferson Medical College and the Cardeza Foundation for Hematologic Research, Thomas Jefferson University, Philadelphia, Pennsylvania, USA.

Correspondence to Marie J. Stuart, M.D., Department of Pediatrics, Thomas Jefferson University, 1025 Walnut Street, Suite 727, Philadelphia PA 19107, USA; e-mail: marie.stuart@mail.tju.edu

Current Opinion in Hematology 2001, 8:111–122

ISSN 1065–6251 © 2001 Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

Two decades ago, the term acute chest syndrome (ACS) was initially applied by Charache et al [1] to a cluster of acute pulmonary signs and symptoms of uncertain origin in patients with sickle cell disease (SCD). The syndrome has since been defined as the appearance on chest x-ray of a new pulmonary infiltrate, accompanied by fever and a combination of respiratory symptoms that include cough, tachypnea, and chest pain [2–5]. Although ACS is often a self-limited illness, pulmonary involvement can lead to opacification or white out on chest radiographs and life-threatening respiratory insufficiency. It is a frequent cause of hospitalization for patients with SCD (second only to vaso-occlusive crises), and is the leading cause of mortality in this patient population [6–8]. Repeated episodes predispose the patient to chronic pulmonary disease, including pulmonary hypertension [9]. Risk factors for ACS include homozygosity for the SS genotype, a low level of fetal hemoglobin, and higher steady state leukocyte and erythrocyte counts [10]. Multiple etiologic factors underlie this syndrome, including infection, hypoventilation from various causes, and pulmonary fat embolism caused by bone marrow infarction [4,5,11–15]. Whereas this review will take a fresh look at the underlying pathogenic mechanism(s) that appear to link these seemingly disparate etiologies, a brief initial description of the clinical characteristics of ACS appears appropriate.

Clinical presentation

Two recent series have provided valuable information on the clinical characteristics of ACS in both children and adults. The Cooperative Study of Sickle Cell Disease (CSSCD), which prospectively followed 3751 patients, reported on 1732 episodes of ACS in 939 patients (including 483 children younger than 10 years), 78% of whom manifested the SS genotype [8]. The most recent Multi-center Acute Chest Syndrome Study Group (MACSS) has reported findings from 671 episodes in 537 patients (including 264 children younger than 10 years), 82% of whom manifested the SS genotype [15••]. Table 1 compares and contrasts the clinical presentations and select laboratory findings from both these series. Symptoms at presentation were age dependent: fever, wheezing, and cough predominated in the child younger than 10 years, with a seasonal variation (winter preponderance) reflecting childhood respiratory infections. Because results of children's pulmonary evaluations are also more likely to be normal, an empiric chest x-ray has been suggested as part of the diagnostic

Table 1. Select clinical and laboratory characteristics at diagnosis of acute chest syndrome

	CSSCD	MACSS*
Symptoms at diagnosis, %		
Fever	80	80
Cough	74	62
Chest pain	57	44
Tachypnea	28	45
Pain in arms and legs	NR	37
Pain in ribs and sternum	NR	21
Pain in abdomen	NR	35
Reactive airway disease	NR	13
Neurologic dysfunction	NR	4
Physical findings/lab investigations at diagnosis		
Respiratory rate > 30/min, %	18 (> 40/min)	67
Wheeze, %	10	26
Rales, %	48	76
Normal auscultation, %	35	NR
Mean Hb (g/dL) in HbSS patients	7.9	7.7
Mean leukocyte count (10 ³ /mm ³)	21.1	23
Mean O ₂ saturation	NR	92
Mean Pa O ₂ (mm Hg)	71	70
Effusion (% adults)	21	36
Effusion (% children < 10 y)	3	34
Bacteremia, %	3.5	NR
Admitted for reasons other than symptoms of ACS, %		
Duration hospital stay for adults (d)	9	12.8
Duration hospital stay for child (d)	5.4	9.7

*More stringent inclusion criteria, *i.e.*, new pulmonary infiltrate involving at least one complete lung segment consistent with consolidation but excluding atelectasis, with at least one of the following: chest pain, fever >38.5°C, tachypnea, wheezing, or cough. CSSCD, Cooperative Study of Sickle Cell Disease; MACSS, Multi-Center Acute Chest Syndrome Study Group; ACS, acute chest syndrome; NR, not recorded.

evaluation in a febrile child with SCD [16]. Nearly half the patient groups (adults > children) were admitted with a diagnosis other than ACS, with the onset of ACS developing a mean of 2.5 days after admission. This suggests that a high level of suspicion for the development of ACS should be the rule in a patient with SCD admitted for other reasons, including vasocclusive crisis (VOC), febrile episodes, or for surgery. A change in oxygen saturation concomitant with rales and dullness on percussion is the most common pulmonary finding. Whereas the consolidation predominantly affects the lower lobes, children are prone to have isolated upper- and middle-lobe involvement [1,2, 5,8,16]. Hematologic values include a white count elevated over steady state levels, and a hemoglobin level that usually demonstrates a drop of 0.5 to 1 g/dL. A platelet count of <200,000/ μ L at diagnosis was associated with a prolonged hospital course and greater likelihood of a concomitant neurologic complication [15••].

In both studies the overall duration of hospitalization was longer for adults with ACS than for children with ACS. Additionally, the MACSS enrolled more acutely

ill patients (See entry criteria—Table 1 legend), and this contributed to differences in the overall length of stay between the two studies. This was also reflected in the more frequent use of erythrocyte transfusions in the MACSS study (72% vs. 26% in the CSSCD), and the higher overall death rate (3.4% vs. 1.8%). Striking differences in mortality between the various age groups were observed in both studies, with the death rate for adults 4 to 9 times higher than that for children. Primary causes of mortality included respiratory failure, cor pulmonale, hypovolemic shock, intracranial hemorrhage, sepsis, and seizures [15••].

Pathophysiology

General

Sickle cell disease is a disorder whose protean manifestations are caused by the substitution of a single amino acid (valine for glutamic acid) in the human β -globin subunit [17]. This substitution leaves the hemoglobin S (HbS) molecule particularly vulnerable to environmental conditions because when deoxygenated HbS undergoes conformational changes, a hydrophobic region surrounding the valine site in the β -subunit is left exposed. Polymerization with other hemoglobin tetramers occurs with the formation of aggregates that distort the red cell membrane [18]. Additionally, more denatured hemoglobin and irreversibly oxidized hemichromes are present adjacent to the membrane surface [19]. Thus, the molecular defect results in an erythrocyte with oxidative damage to membrane lipids and proteins, abnormal clustering of surface proteins, abnormal cation permeability with dense cell formation, membrane flip-flop with the loss of normal phospholipid asymmetry resulting in the exposure of phosphatidylserine on the outer leaflet, and the production of erythrocyte microparticles [18,20-23]. Functional consequences include the presence of less-deformable erythrocytes with a shortened life-span whose adhesive properties both to endothelium and to the other circulating cellular elements is increased, and whose surface provides a docking site for hemostatic proteins. These heterogeneous changes in the erythrocyte cohort, and the presence in the circulation of adhesion-prone reticulocytes and stress reticulocytes sets the stage for hemoglobin S polymerization under conditions of deoxygenation, and for erythrocyte-endothelial adhesion. The consequent lengthening of the capillary transit time and the shortened delay time to HbS polymer formation are critical to the pathogenesis of sickle cell microvascular occlusion [18]. Various extra-erythrocytic factors, including activated endothelial cells, leukocytes, and platelets; adhesinogenic plasma ligands and subendothelial matrix proteins; and coagulation activation further complicate disease pathophysiology extending vascular involvement to the level of the large vessel and leading to the recent inclusion of SCD as a chronic inflammatory disease [24-32].

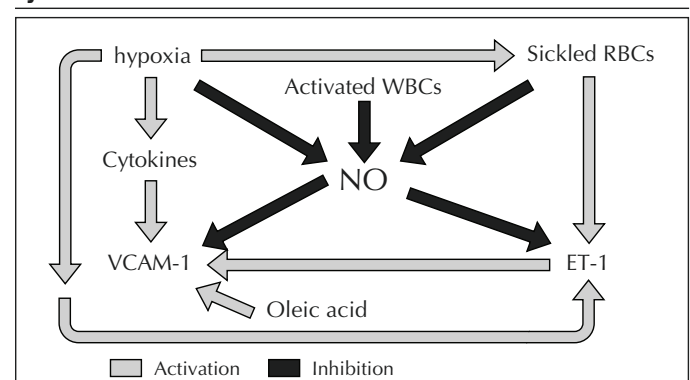
Because the adhesion of sickle erythrocytes to the endothelium is integral to the vaso-occlusive process [33] and has been recently suggested to be a crucial part of ACS [34••], a few points regarding this interaction will be detailed. Important adhesion-related receptors on the sickle erythrocyte include the integrin $\alpha 4\beta 1$ (very late activation antigen-4 or VLA4) and CD36 (or glycoprotein GPIV) [35-39], whereas nonreceptor markers include aggregated membrane band 3 [40], sulfated glycolipids [41], and phosphatidylserine [20-22, 42]. Endothelial receptors of major importance include the vitronectin receptor $\alpha V\beta 3$ integrin [27,38,43] and vascular cell adhesion molecule-1 or VCAM-1 [35,37,44], whereas CD36 and GPIb on the endothelial cell surface may also be of potential importance [30]. Ligands in plasma and endothelial matrix proteins that promote adhesion include thrombospondin, von Willebrand factor, and laminin, whereas fibrinogen and fibronectin may also be involved [24-29].

Specific acute chest syndrome-related findings

Current literature suggests that ACS is caused by hypoxia-enhanced *in vivo* sickle erythrocyte-pulmonary microvessel adhesion and that factors that inhibit this interaction may be potentially beneficial in the treatment of this entity [34••,45••]. Setty and Stuart [44] first demonstrated that hypoxia significantly enhanced sickle erythrocyte adherence to both macrovascular and human microvascular endothelial cells via an interaction between the endothelial receptor VCAM-1 (which was up-regulated by hypoxia) and the erythrocyte integrin $\alpha 4\beta 1$ or VLA4. These authors [34••] further postulated that, because the pulmonary microcirculation is particularly vulnerable to changes in oxygenation, the progressive pulmonary findings in ACS are mediated in part by hypoxia and cytokine-induced pulmonary endothelial cell VCAM-1 upregulation and that this process is not counterbalanced by the release of cytoprotective mediators (including nitric oxide or NO) that under normal physiologic circumstances inhibit endothelial VCAM-1 upregulation [46]. The net result of this imbalance is massive intrapulmonary sickle erythrocyte-endothelial adhesion with its attendant pulmonary findings. In support of their hypothesis they demonstrated that soluble plasma VCAM-1 (which is mainly endothelial derived and is probably shed from the cell surface by proteases) is markedly elevated in ACS over both steady-state levels and levels obtained during sickle cell vaso-occlusive crises ($P < 0.01$). Concomitant measurements of the cytoprotective mediator NO and its metabolites were also markedly decreased ($P < 0.0001$). They further supported their hypothesis with studies demonstrating that oleic acid (a free fatty acid that is increased in ACS [47] and that is used in animal models to stimulate acute lung injury [48]) up-regulated endothelial VCAM-1 and enhanced adhesion. Additionally, their *in vitro* experi-

ments demonstrated that the NO donors S-nitrosoglutathione and 3-morpholiniosydnonimine hydrochloride (SIN-1) inhibited the increase in adhesion of sickle erythrocytes to hypoxic pulmonary microvascular endothelium [34••]. Other theoretical and experimental results cited to further their hypotheses are depicted in Figure 1 and include the observation by others that both hypoxia and sickle cells themselves inhibit NO production by decreasing protein levels of constitutive NO synthase in the endothelium [49-51], and that cytokines (such as interleukin-1, tumor necrosis factor- α) and endothelin-1 that upregulate endothelial VCAM-1 are elevated in ACS [52]. Their findings and proposed mechanism for ACS was recently highlighted in a Lancet commentary by Gladwin and Rogers as providing a unifying hypothesis explaining the pathogenesis of ACS and its seemingly disparate etiologic factors [45••]. Although transgenic sickle mice exhibit lower blood pressure and diminished arteriolar responses to NO-mediated vasodilators because of increased endothelial NO synthase expression [53], other investigators have also documented decreased NO metabolites in humans with SCD during vaso-occlusive episodes [55]. These seemingly contradictory findings in the animal model versus man may perhaps be explained by an additional observation that, upon stimulation, mononuclear cells from patients with SCD release significantly higher levels of the NO-inactivating free radical, superoxide, than that observed in control cells [56]. Additionally, the baseline finding of increased NOS expression in the transgenic mouse model does not inherently contradict the observations of a reduction in NO metabolites under

Figure 1. Overview of acute chest syndrome pathogenesis with the rationale for use of nitric oxide in the treatment of this syndrome



Hypoxia induces cytokine and endothelin-1 (ET-1) release, which up-regulates endothelial VCAM-1. The cytoprotective mediator nitric oxide (NO) inhibits both endothelin-1 production and VCAM-1 expression under normal circumstances. During ACS, however, hypoxia and induction of erythrocyte sickling inhibit nitric oxide production (by decreasing cNOS transcription), whereas activated macrophages and leukocytes release free radical species that inactivate any locally produced nitric oxide. This leads to unopposed VCAM-1 upregulation and consequent RBC-endothelial adhesion. Additionally, fat embolism and the release of free fatty acids (including oleic acid) enhances the adhesion process by VCAM-1 upregulation.

conditions of hypoxia as demonstrated in a transgenic mouse model of hypoxia-associated lung injury [54].

Other observations lend credence to the hypothesis outlined above of ACS as a hypoxia-driven, adhesion-related occlusive event in the pulmonary microcirculation. Using thin-section (3 mm) chest computed tomography in patients with ACS, Bhalla and coworkers [57] detected microvascular occlusion as evidenced by a paucity or absence of visible arterioles and venules, and areas of ground-glass attenuation signifying hypoperfusion in areas of lung that appeared normal on chest radiographs. Additionally, a study by Aldrich et al [58] of the perfused isolated rat lung has shown that, during regional hypoxia-induced pulmonary vasoconstriction, dense sickle erythrocytes are reversibly trapped in the alveolar capillaries and released upon relief of hypoxia. Whether such entrapment was the result of mechanical sequestration or adhesion to the endothelium was unresolved. The investigation, however, underscores the role of regional hypoxia in initiating pulmonary microvascular occlusion.

In summary, under normal conditions regional pulmonary alveolar hypoxia with resulting regional pulmonary vasoconstriction causes the diversion of blood flow away from hypoxic regions and toward regions of normoxia, with consequent maintenance of normal ventilation/perfusion ratios. However, in SCD, the combination of regional hypoxia and vasoconstriction will not only increase hemoglobin S polymerization, but will also slow capillary transit time, upregulate endothelial VCAM-1, and enhance erythrocyte endothelial adhesion (via a VLA4-VCAM-1 coupling), with possible further entrapment of dense sickle erythrocytes. Local inhibition of NO production and/or inactivation of NO by free radical species liberated from activated macrophages and leukocytes will enhance vasoconstriction and adhesion (by failing to downregulate VCAM-1), and further potentiate the deleterious effects of leukocyte and platelet activation. Neutrophil-mediated release of free radicals and other proinflammatory mediators will also compromise vascular barrier function in the absence of NO modulatory effects [59-61]. A lack of inhibition of platelet activation because of low *in situ* levels of NO will cause further potentiation of microvascular occlusion and the release of such vasoconstrictor metabolites as thromboxane A₂ [62]. Any intrapulmonary shunting (caused by continued perfusion of lung units that lack ventilation) will serve to enhance desaturation and thus accelerate HbS polymerization.

The level and extent of regional hypoxia will dictate the magnitude of the adhesion-related occlusive event, with degrees of severity presumably modulated by the levels of NO and other potential cytoprotective mediators available *in situ*. Although it is easy to factor in the clinical finding that high levels of HbF (which will

inhibit HbS polymerization) will protect against ACS and that elevated leukocyte counts (by their release of free radicals, elastase, proinflammatory mediators, and cytokines) will be deleterious, the negative influence of a high hemoglobin level on ACS appears more complex. However, recent studies using mechanically ventilated perfused rabbit lung have demonstrated that erythrocytes are necessary to maintain hypoxic pulmonary vasoconstriction and that the effect is dose dependent on hematocrit. Working with this model and using various perfusion hematocrits, Deem and coworkers [63] have shown that exhaled NO concentrations were higher and pulmonary arterial pressures lower in anemic animals during hypoxic ventilation. Although NO production in the pulmonary circulation is decreased during hypoxia and anemia, the NO produced is relatively spared because active scavenging of NO by hemoglobin will be relatively less than the larger biologic heme sink that would occur under non-anemic conditions. This is because heme has an affinity for NO >3000 times that of oxygen [64]. Extrapolation of this animal data to humans would suggest a protective effect in more markedly anemic patients with local pulmonary NO sparing under conditions of hypoxia. This phenomenon may be important in preventing hypoxia-related *in situ* sickle cell pulmonary-endothelial adhesion in the more severely anemic child or adult, thus explaining the previously noted increased propensity to ACS in patients with higher steady-state hemoglobin levels [10].

Known etiologies and their relationship to acute chest syndrome pathogenesis

Infection

Initial studies suggested an incidence of infection-associated ACS of 30–40%, with bacteremia in 2–4% of cases [4-6]. With the more rigorous methodologies incorporated into the MACSS study (including bronchoscopy, deep sputum cultures, and extensive serologic evaluation with polymerase chain reaction limited to the detection of chlamydia pneumoniae) infection was documented in 30% of cases with an approximately even distribution between bacterial, viral, mycoplasmal, and chlamydial infections [15••]. Whereas the scope of this review does not permit a detailed breakdown of the specific organisms implicated, a macrolide antibiotic should be used during ACS episodes and pneumococcal and influenza vaccines should be used prophylactically. Additionally, because parvovirus B19 infection has been associated with marrow necrosis and a particularly severe form of ACS, the use of parvovirus B19 vaccine should also be considered [65,66].

The scenario for infection-induced ACS includes cytokine upregulation of endothelial cell adhesion receptors, the increased release of adhesinogenic

ligands as acute phase reactants, and the additional event of pulmonic consolidation or bronchopneumonia-induced regional hypoxia. Additional consideration should be given to the finding of Hebbel and coworkers [67] that sickle cell–endothelial adhesion is enhanced *in vitro* if the endothelium was infected with herpes simplex type 1 virus. Adherence in this instance occurred because Fc receptor activity was expressed on the herpes-infected endothelium with binding via the F end of the immunoglobulin-coated sickle erythrocyte. Although it is unknown whether other infectious agents may manifest similar effects on adhesion, parvovirus-induced adhesion could theoretically occur via the endothelial expression of p antigen, a known receptor for parvovirus B19 [66].

Pulmonary fat embolism

The occurrence of pulmonary emboli containing fat and necrotic bone marrow in patients with SCD has been documented over numerous decades [68-72]. However, the association between ACS and pulmonary fat embolism has only recently been established [14,73]. Typically, the pulmonary signs and symptoms are preceded by bone pain, with laboratory studies showing a significant decrease in hemoglobin and platelet count, an increase in circulating nucleated erythrocytes, and the presence on bronchoalveolar lavage of lipid-laden macrophages (which is more specific for the fat embolism syndrome than the presence of fat globules in urine). Neurologic symptoms may also occur. Length of hospitalization in fat embolism-associated ACS is also prolonged [14]. Whereas earlier studies had suggested a higher incidence of this entity (12 of 27 children and 12 of 20 adults with ACS in the studies noted above) the recent MACSS report documents an incidence of approximately 9% [15••]. Markedly elevated levels of secretory phospholipase A2 have been documented in ACS, with levels even higher than that observed in adult respiratory distress syndrome [74]. The elevated levels are presumed to be related to bone marrow fat embolism, although upregulation of sPLA2 by inflammatory mediators including interleukin-1 and tumor necrosis factor, or neutrophil sequestration and activation in the pulmonary vasculature may also be involved [75,76].

Scintigraphic evidence of pulmonary perfusion defects associated with normal ventilation [77] leads to V>Q mismatch, with the severity of the hypoxemia dependent on the extent and site of embolization (relatively large vessel vs microvessel). In addition to the hypoxia-driven events thus set into motion, free fatty acids cleaved from phospholipids by sPLA2 may potentiate the acute injury. Such products include oleic acid, which has been used to induce acute lung injury in an animal model [48], and which was also shown to upregulate endothelial VCAM-1 thereby enhancing sickle erythrocyte–pulmonary

microvessel adhesion [34••]. The release of other fatty acids (for instance arachidonic acid) could also theoretically alter the balance between vasoconstrictor and dilator metabolites, favoring further local pulmonary vasoconstriction and its attendant consequences.

Hypoventilation from pain and/or narcotic analgesics

The classic scenario in this regard is the astute observation by Rucknagel and colleagues [78-80] of the correlation between thoracic bone infarction and ACS. Splinting from the associated pain of the rib infarct, atelectasis, and the regional hypoventilation that ensues would lead to an adhesion-related pulmonary event. In this regard, judicious use of analgesics is necessary to ameliorate the bone pain and thus prevent splinting, but narcotic analgesia should not be so profound that it leads to hypoventilation and ACS as a complication of its use [5]. Additionally, the use of rigorous incentive spirometry every 2 hours during the day for 14 hours per 24-hour period has been shown to prevent ACS in hospitalized patients whose vaso-occlusive episode involved the rib cage and/or upper back [80]. A similar propensity for ACS is observed in other circumstances associated with thoracic and/or upper abdominal pain and splinting as seen in the postsurgical period, especially after general anesthesia. The onset of such episodes usually occurs during the first postoperative week, making the case for early ambulation, judicious analgesia, and aggressive pulmonary prophylactic therapy such as incentive spirometry during that crucial period [81].

Miscellaneous factors

Although it has often been stated that pulmonary edema caused by aggressive intravenous hydration in a patient with SCD can lead to ACS [82,83], the proof of this association has been equivocal. Except under exceptional circumstances, however (a very febrile patient, emesis, etc.), it is not recommended to use more than twice maintenance hydration in a patient with vasocclusion. Hydration should be limited to approximately 1.5 maintenance fluids if ACS supervenes.

Caveats

There are certain caveats that should be addressed when compiling lists of etiologic factors in this syndrome. First, many uncomplicated pneumonias and episodes of atelectasis will be included under the rubric of acute chest syndrome. Differentiation in the case of pneumonia is difficult to nearly impossible. However, the crucial fact is that a simple pneumonia that in a healthy child will resolve without residual can, in a patient with SCD caused by the factors previously discussed, evolve into full-blown ACS. Hypoxemia, HbS polymerization, adhesion, and vaso-occlusion will lead to a self-perpetuating vicious cycle

from which the patient is extricated with difficulty or which can occasionally prove fatal.

The second question that arises is the label of infarction applied to cases of ACS that lack an infectious origin or the presence of fat embolism [8,15••]. Whereas adhesion and vaso-occlusion unquestionably will lead to areas of microvascular infarction or areas of large-vessel infarction in patients with fat embolism (in those instances where central rather than terminal vessels are involved), pulmonary infarction carries a different connotation to the general medical audience and conjures up the use of anticoagulant therapy, etc. Moreover, whereas areas of pulmonary consolidation and true infarcts take many days or weeks to resolve on x-ray, recent tantalizing observations demonstrate remarkable radiologic clearing of involved areas within 1 to 3 days after nitric oxide inhalation therapy [84,85•]. Such findings highlight the possibility that reversible adhesion and/or sequestration in the lung occurs in many instances as part of the acute chest syndrome [34,58]. This is not dissimilar to what is observed in the young child with acute erythrocyte splenic sequestration, where the process is reversible and resolves if the patient is guided through the acute phase of hypovolemia.

Management of acute chest syndrome

What is considered the optimal initial work-up of a patient with suspected ACS? Should evaluation include bronchoalveolar lavage and extensive serologic studies? Although such studies appear most appropriate in the context of a clinical research setting, in reality the differences between etiologic factors that may be differentiated by intensive pre-therapy screening do not make a major impact in terms of therapy [86•]. As such, there appears to be no compelling reason to use invasive procedures, although routine serologic testing for chlamydia, mycoplasma, and legionella are relatively noninvasive such that their use may be incorporated with blood cultures into overall management strategies (Table 2).

Table 2 also enumerates the modalities of therapy that form the backbone of treatment of this potentially life-threatening complication. Prophylactic maneuvers such as incentive spirometry, a close watch for the initial development of ACS in a hospitalized patient with SCD (changes in pulse oximetry and/or pulmonary findings such as decreased air entry, rales, or percussive dullness), and the optimal use of narcotic analgesics cannot be overemphasized. Treatment of ACS when it supervenes includes the use of a cephalosporin and a macrolide (such as erythromycin) in view of the inclusion of chlamydia and mycoplasma infections among the infectious causes of ACS. Hydration and analgesic use should be judicious, whereas the administration of oxygen by inhalation is indicated for a drop in baseline pulse oximetry of $\geq 4\%$

Table 2. Overall strategies for management of acute chest syndrome

Prophylaxis
Judicious use of opioid analgesics
Incentive spirometry and periodic ambulation in patients admitted for VOC, surgery, or febrile episodes
Hydroxyurea, especially in patients with ACS history or significant baseline pulmonary disease
Watchful expectancy in any hospitalized SCD child or adult (pulse oximetry monitoring and frequent respiratory evaluations)
Avoiding over-hydration
Intense education and optimal care of the SCD patients with reactive airway disease or sleep apnea
Immunizations: pneumococcal, influenza, and possibly parvovirus B19
Diagnostic testing and lab monitoring
Blood cultures and serology (chlamydia, mycoplasma, EBV, parvovirus B19)
Nasopharyngeal samples for viral culture (RSV, legionella)
“Deep” sputum for bacterial/viral culture(±)
Daily blood counts and appropriate chemistries
Continuous pulse oximetry
Chest radiographs as appropriate (probably at least daily during initial period)
Blood gases and pulmonary function testing as appropriate
Treatment
Supplement O ₂ for drop in pulse oximetry $\geq 4\%$ over baseline, or values $< 92\%$
Empiric antibiotics (cephalosporin and macrolide)
Ongoing respiratory therapy (incentive spirometry and chest PT as necessary)
Bronchodilators for patients with reactive airway disease
Optimal pain control and fluid management
Transfusion (simple or exchange using MACSS guidelines for phenotypic matching of units)
Miscellaneous – NO inhalation, systemic steroids, mechanical ventilation, and ECMO

VOC, vasocclusive crisis; ACS, acute chest syndrome; SCD, sickle cell disease; EBV, Epstein-Barr virus; RSV, respiratory syncytial virus; PT, prophylactic therapy; MACSS, Multi-Center Acute Chest Syndrome Study Group; NO, nitric oxide; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation.

(some studies have used a PaO₂ of <60 mm Hg or an O₂ saturation of $<90\%$ [15••]). The use of blood transfusions has been shown to significantly improve oxygenation and clinical status and is therefore used relatively liberally in the USA [15,87]. Its use in patients with baseline hypoxia, clinical distress, or neurologic findings; those with multi-lobe involvement or thrombocytopenia; or patients who have had prior ACS episodes or compromised baseline lung function appears rational. In Europe, however, use has been relatively restricted without any seeming increase in the mortality rate [86•]. A recent article evaluated three different methods of measuring oxygen saturation in ACS, finding that calculated saturation overestimates true sat, whereas pulse oximetry more closely follows co-oximetry values [88]. A simple transfusion appears the modality of choice in an ACS patient whose hemoglobin has fallen, either because of an exacerbation of hemolysis or because of relative aplasia. However, a post-transfusion increase in hemoglobin levels above 11 g/dL is dangerous because hyperviscosity with attendant complications (including stroke) could result [89]. Thus exchange transfusion is indicated in

those individuals whose baseline Hb is relatively high, or who have more severe disease, multi-lobe involvement, persistent or worsening hypoxemia, neurologic abnormalities, or multi-organ failure. However, both simple and exchange transfusion have resulted in similar improvements in oxygenation [15••]. Transfusion guidelines include the use of leukocyte-poor blood that is negative for sickle cells and matched with respect to Rh, C, E, and Kell antigens. The use of these guidelines in the MACSS study resulted in a 1% incidence in the development of a new red-cell antibody compared to a 5% incidence in those who received standard transfusions [15••]. When the conventional modalities outlined above do not reverse the patient's clinical course and life-threatening respiratory failure becomes imminent, mechanical ventilation and other modalities such as ECMO have been tried with success in isolated case reports [90]. It is also encouraging to note that in the MACSS study, 81% of those individuals receiving mechanical ventilation survived, which is an improvement compared to the outcome analysis seen in adult acute respiratory distress syndrome [15••,91].

Experimental therapies

Steroids

In an interesting randomized double-blind, placebo-controlled clinical trial, a short course of steroids (intravenous dexamethasone at 0.3 mg/kg every 12 hours for 4 doses) was shown to reduce the length of hospitalization in children with ACS by 40%, together with an earlier resolution of the need for analgesics and oxygen supplementation [92]. However, a rebound effect with patient readmission in increased numbers was noted in the treatment arm, although statistical significance was not achieved because of the relatively small numbers of patients involved. Dexamethasone may modify ACS by numerous effects on the inflammatory process, modulation of endothelial cell adhesion molecule expression (including VCAM-1), and an inhibitory effect on phospholipase A2 [93]. However, its use in ACS should be considered experimental.

Nitric oxide

This signaling molecule, whose precursor is L-arginine, is continuously produced in endothelial cells by the action of constitutive NO synthase (cNOS), which is functionally calcium dependent. NO increases cyclic guanosine monophosphate production by activating cytosolic guanylate cyclase, leading ultimately to the dephosphorylation of myosin light chains. Thus, in the vessel wall, NO acts on the underlying smooth muscle with resultant relaxation and vasodilation [62]. In the lung, reduced NO release may be the mechanism underlying hypoxic pulmonary vasoconstriction [94,95]. When inhaled, NO diffuses across the alveolar wall into the pulmonary capillaries, causing vasodilation in the well-ventilated lung

segments and thus improving oxygenation. Because of its rapid local inactivation by hemoglobin binding, no spillover effect to the systemic circulation is noted [64]. Therefore NO inhalation has been used to treat neonates with pulmonary hypertension and adults who have respiratory distress syndrome or who have just had cardiopulmonary bypass surgery [96-99].

Recently NO has been used in isolated case reports of mechanically ventilated patients with ACS whose course had been complicated by increasing respiratory failure, hypoxia, and pulmonary hypertension that was unresponsive to standard therapy. The NO inhalation (20 to 80 ppm for periods ranging from 47 to 92 hours) resulted in rapid and significant reduction in pulmonary arterial pressure, pulmonary vascular resistance, and alveolar-arterial oxygen gradient with concomitant improvement in cardiac output, and shunt fraction [84,85]. Meth Hb remained at low levels in all subjects so treated.

A brief discussion of the physiologic underpinnings of this potentially new modality for the treatment of ACS appears appropriate for this review of current ACS-related literature (Table 3). The studies of Stamler [100-102] suggest that NO produced in the lungs binds covalently to the β 93 cysteine of oxyhemoglobin (R state) to form S-nitrosoHb (SNO-Hb). This investigator further postulates that there is a conformational dependence to NO binding such that the R-to-T transition induced by deoxygenation in the microvasculature releases NO from the β 93 cysteine site to exert a local effect at the tissue level. To this end, his laboratory has documented differences in the levels of SNO-Hb between the arterial and venous vascular beds in an animal model, although no direct evidence of NO release (from β 93 cysteine when Hb changes conformation from R to T) has been demonstrated. Further studies by Gladwin and coworkers [103••] in humans with sickle cell disease after NO inhalation have shown that a dose-dependent increase in nitrosylated Hb occurs, suggesting that the increase indeed represents SNO-Hb. Further, using forearm blood flow measurements, Cannon and associates [104] demonstrated that NO inhalation significantly attenuated the reduction in forearm blood flow caused by regional blockade of NO synthesis by N-monomethyl-L-arginine (L-NMMA). This suggested that inhaled NO may indeed be released and affect vascular tone at distal sites, with potential implications for improving microvascular perfusion in sickle cell disease. Finally, conflicting reports on the effect of inhaled NO on the oxygen dissociation curve of Hb have been reported. Head et al [105] showed a significant decrease in the P50 of HbSS patients who inhaled 80 ppm of NO for 45 minutes. The more recent study of Gladwin [103] using a longer NO inhalation period

Table 3. Nitric oxide inhalation as therapy for acute chest syndrome*

Benefits
Vasodilator effect promotes perfusion of ventilated alveoli, decreasing intrapulmonary shunting with improvement in V/Q match and oxygenation
Cytoprotective mediator inhibiting erythrocyte–endothelial adhesion by inhibiting hypoxia-induced endothelial VCAM-1 upregulation. Additional effects on other adhesion molecules important for leukocyte adhesion
Increase Nitrosyl-Hb with the potential for NO release in microvasculature under conditions of Hb deoxygenation
Effects on P50 and inhibition of HbS polymerization probably not relevant at therapeutic NO doses used (20-80 ppm)
Anti-inflammatory effects in models of lung injury induced by oleic acid, platelet activating factor, and cytokines
Decreases vascular permeability and lung leak under certain circumstances
Inhibits platelet and leukocyte activation
Bronchodilator effect
Potential harmful effects
Rebound phenomenon
Selective covalent post-translational modification of proteins by NO and reactive nitrogen species (such as peroxynitrite) with alteration of protein function
Primes alveolar macrophages to respond to inflammatory mediators in an animal model
MethHb occurs after exposure to NO concentrations >80 ppm

*Literature on beneficial versus harmful effects is contradictory in some instances, especially those related to the role of nitric oxide in inflammation. V/Q, ventilation/perfusion; VCAM-1, vascular cell adhesion molecule-1; NO, nitric oxide; HbS, sickle hemoglobin.

failed to duplicate the previous findings. No obvious explanation for the conflicting reports, such as a significant increase in meth Hb in one versus the other study [106], is forthcoming. Thus the functional improvement noted with NO in patients with ACS is unlikely to be caused by a beneficial effect of NO on the oxygen affinity of erythrocytes.

When one turns from the general physiologic effects of inhaled NO to its specific potential benefits in ACS, our previous discussion of ACS pathogenesis as a hypoxia-driven, adhesion-related occlusive event in the pulmonary circulation leads to some obvious possibilities (Table 3). A major salutary effect of NO on oxygenation in ACS appears to be caused by a decrease in intrapulmonary shunting, which causes the continued perfusion of lung units that lack ventilation (*eg*, areas of consolidation or atelectasis). Nitric oxide under such circumstances will vasodilate ventilated alveoli, thereby selectively promoting perfusion of these ventilated areas and diverting blood flow away from alveoli that are less well ventilated, with resulting improvement in ventilation/perfusion matching and oxygenation [95,107,108]. In fact, inhaled NO has been shown in an animal model of oleic acid–induced lung injury to improve ventilation/perfusion matching by selectively dilating the pulmonary vasculature in ventilated lung units [109]. In other ACS circumstances where V>Q mismatch exists because of a predominance of sickle erythrocyte–endothelial adhesion

and occlusive microvessel pathophysiology, this cytoprotective mediator can also modulate local adhesion through its inhibitory effect on endothelial VCAM-1 up-regulated by hypoxia and/or free fatty acids [34••,44]. Whereas NO can also inhibit HbS polymerization *in vitro* by catalyzing the formation of adducts (glutathionyl-Hb or other mixed disulfides), these nitrosylation products have not been quantified *in vivo* after NO inhalation in the therapeutic 20–80 ppm range [110]. Other physiologic targets of NO therapy in ACS may include direct effects of NO on mediators of inflammation, leukocyte activation, and vascular permeability [59-61,107,108]; platelet activation [62,64,111]; and even surfactant function [112]. It was recently found that nitrosylated Hb can be detected in the venous blood of patients with SCD treated with hydroxyurea. This raises the possibility that the well-documented effect of hydroxyurea on preventing ACS may not be caused solely by its effect on HbF, or by its beneficial effect in decreasing the leukocyte count, but also by its production of nitrosyl-Hb [113].

We must also be cognizant of the potential dangers of therapeutic NO in the sick patient with ACS (Table 3). NO produced in the lung or administered via inhalation reacts rapidly with the superoxide anion to form peroxynitrite. Peroxynitrite is a powerful oxidant with a long half-life that can nitrosylate proteins, altering their biologic functions, and can potentiate hyperoxia-induced vascular injury [62,107,108,114-116]. Additionally, whereas some reports have demonstrated direct inhibitory effects of NO on pulmonary inflammation, others have documented a stimulatory effect on inflammation and a potentiating effect on the production of reactive oxygen and nitrogen species by alveolar macrophages in response to agonists [117,118]. Additionally, the possibility of a rebound effect with decreases in oxygenation and a recrudescence of pulmonary hypertension after discontinuation of NO therapy must be considered. Mechanisms that have been postulated to cause this rebound include down-regulation of endogenous NO production, decreased vascular sensitivity caused by alteration in the NO–cyclic guanosine monophosphate pathway (such as enhanced phosphodiesterase activity), and the presence of such severe underlying pulmonary disease that withdrawal of NO therapy causes a return of the original pathophysiologic events. Such a rebound phenomenon has also been noted with the use of other therapies for pulmonary hypertension including prostacyclin [95,96].

As seen from the overview of the burgeoning NO field, tremendous translational and clinical research possibilities exist. The time has come for a controlled clinical trial evaluating the efficacy of NO for the treatment of ACS. Until such time, the use of NO for this entity should be considered experimental.

Flocor

Purified poloxamer 188 (Flocor) is a non-ionic surfactant that, when given intravenously, reduces blood viscosity and inhibits erythrocyte–endothelial adhesion. Testing of this compound in clinical trials in humans for vaso-occlusive crises and ACS have begun. Preliminary phase I data in ACS using various dosage levels of Flocor (CytRx; Atlanta, GA) have, in general, revealed mild to moderate toxicity with some patients exhibiting more severe effects. The essential nature of the trial (*ie*, to establish drug safety at dosages of 40–120 mg/kg per hour) does not permit pronouncements regarding its efficacy in ACS [119]. Lian and coworkers have used this agent prophylactically in a transgenic sickle cell mouse model prior to inducing hypoxic lung injury [120]. Whereas a significant difference in survival between the controls and Flocor-pretreated animals was observed at 60 minutes posthypoxia, the details of this animal model of hypoxic injury have not been characterized to date in sufficient detail to definitely establish this model as relevant to human ACS pathology [121].

Conclusion

We have sought to highlight current advances in the field of ACS pathogenesis and treatment against the backdrop of solid clinical studies that have documented etiologic factors and standardized therapy. We have, in addition, emphasized the role of NO in hypoxic pulmonary vasoconstriction and potentially ACS pathogenesis. Clinical trials using this new modality appear rational and should prove relatively safe in view of the extensive experience with NO inhalation in neonates, children, and adults for other indications. In addition, the establishment of a relevant animal model of ACS should enable us to test other novel therapeutic agents with the hope that the present unacceptable high mortality and morbidity from ACS will soon be history.

Acknowledgments

Supported by grants HL51497 and 1P60HL62148 from the National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health.

References and recommended reading

Papers of particular interest, published within the annual period of review, have been highlighted as:

- Of special interest
- Of outstanding interest

- 1 Charache S, Scott JC, Charache P: "Acute chest syndrome" in adults with sickle cell anemia. *Arch Intern Med* 1979, 139:67–69.
- 2 Davis SC, Luce PJ, Winn AA, et al.: Acute chest syndrome in sickle cell disease. *Lancet* 1984, 1:36–38.
- 3 DeCeuiaer K, McMullen KW, Maude GH, et al.: Pneumonia in young children with homozygous sickle cell disease. Risk and clinical features. *Eur J Pediatr* 1985, 144:255–258.
- 4 Poncz M, Kane E, Gill F. Acute chest syndrome in sickle cell disease. Etiology and clinical correlates. *J Pediatr* 1985, 107:861–866.
- 5 Sprinkle RH, Cole T, Smith S, et al.: Acute chest syndrome in children with sickle cell disease. A retrospective analysis of 100 hospitalized cases. *Am J Pediatr Hematol* 1986, 8:105–110.

- 6 Thomas AN, Pattison C, Serjeant GR. Causes of death in sickle cell disease in Jamaica. *BMJ* 1982, 185:633–635.
 - 7 Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, et al.: Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med* 1994, 330:1639–1644.
 - 8 Vichinsky EP, Styles LA, Colangelo LH, et al.: Acute chest syndrome in sickle cell disease. Clinical presentation and course. *Blood* 1997, 89:1787–1792.
 - 9 Powars D, Weidman JA, Odom-Maryon T, et al.: Sickle cell chronic lung disease. Prior morbidity and the risk of pulmonary failure. *Medicine* 1988, 67:66–76.
 - 10 Castro O, Brambilla DJ, Thorington B, et al.: The acute chest syndrome in sickle cell disease: Incidence and risk factors. *Blood* 1994, 84:643–649.
 - 11 Kirkpatrick MB, Haynes J, Bass JB. Results of bronchoscopically obtained lower airway cultures from adult sickle cell disease patients with the acute chest syndrome. *Am J Med* 1991, 90:206–210.
 - 12 Godeau B, Schaeffer A, Bachier D, et al.: Bronchoalveolar lavage in adult sickle cell patients with acute chest syndrome: Value for diagnostic assessment of fat embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1996, 153:1691–1696.
 - 13 Rucknagel DL, Kalinyak KA, Gelfand MJ. Rib infarcts and acute chest syndrome in sickle cell disease. *Lancet* 1991, 337:831–833.
 - 14 Vichinsky EP, Williams R, Das M, et al.: Pulmonary fat embolism: A distinct cause of severe acute chest syndrome in sickle cell anemia. *Blood* 1994, 83:3107–3112.
 - 15 Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, et al.: Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. *N Engl J Med* 2000, 342:1855–1865.
- This landmark multi-center acute chest syndrome study (MACSS) reports findings from 671 episodes in 537 patients (including 264 children) with sickle cell disease, 82% of whom manifested the SS genotype. Patient characteristics on admission and during hospitalization are analyzed in addition to etiologic factors, treatment modalities, and outcomes. Differences between acute chest syndrome in adults and children are also reviewed.
- 16 Morris C, Vichinsky EP, Styles L. Clinician assessment for acute chest syndrome in febrile patients with sickle cell disease: Is it accurate enough? *Ann Emerg Med* 1999, 34:64–69.
 - 17 Pauling L, Itano HA, Singer SJ, et al.: Sickle cell anemia, a molecular disease. *Science* 1949, 110:543–548.
 - 18 Bunn HF. Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. *N Engl J Med* 1997, 337:762–769.
 - 19 Hebbel RP. Beyond hemoglobin polymerization: The red blood cell membrane and sickle disease pathophysiology. *Blood* 1991, 77:214–237.
 - 20 Kuypers FA, Lewis RA, Hua M, et al.: Detection of altered membrane phospholipid asymmetry in subpopulations of human red blood cells using fluorescently labeled annexin V. *Blood* 1996, 87:1179–1187.
 - 21 Wood BL, Gibson DF, Tait JF. Increased erythrocyte phosphatidylserine exposure in sickle cell disease: Flow-cytometric measurement and clinical associations. *Blood* 1996, 88:1873–1880.
 - 22 Clossé C, Dachary-Pregent J, Boisseau MR. Phosphatidylserine-related adhesion of human erythrocytes to vascular endothelium. *Br J Hematol* 1999, 107:300–302.
 - 23 Setty BNY, Kulkarni S, Rao AK, et al.: Fetal hemoglobin in sickle cell disease: Relationship to erythrocyte phosphatidylserine exposure and coagulation activation. *Blood* 2000, 96:1119–1124.
 - 24 Brittain HA, Eckman JR, Swerlick RA, et al.: Thrombospondin from activated platelets promotes sickle erythrocyte adherence to human microvascular endothelium under physiologic flow: a potential role for platelet activation in sickle cell vaso-occlusion. *Blood* 1993, 81:2137–2143.
 - 25 Gupta K, Gupta P, Solovey A, et al.: Mechanism of interaction of thrombospondin with human endothelium and inhibition of sickle erythrocyte adhesion to human endothelial cells by heparin. *Biochimica et Biophysica Acta* 1999, 1453:63–73.
 - 26 Barabino GA, Liu XD, Ewenstein BM, et al.: Anionic polysaccharides inhibit adhesion of sickle erythrocytes to the vascular endothelium and result in improved hemodynamic behavior. *Blood* 1999, 93:1422–1429.
 - 27 Kaul DK, Tsai HM, Liu D, et al.: Monoclonal antibodies to $\alpha V\beta 3$ (7E3 and LM609) inhibit sickle red blood cell-endothelium interactions induced by platelet-activating factor. *Blood* 2000, 95:368–374.

- 28 Wick TM, Moake JL, Udden MM, et al.: Unusually large vWF multimers increase adhesion of sickle erythrocytes to human endothelial cells under controlled flow. *J Clin Invest* 1987, 80:905–910.
- 29 Lee SP, Cunningham ML, Hines PC, et al.: Sick cell adhesion to laminin: Potential role for the $\alpha 5$ chain. *Blood* 1998, 92:2951–2958.
- 30 Hebbel RP. Adhesive interactions of sickle erythrocytes with endothelium. *J Clin Invest* 1997, 99:2561–2564.
- 31 Key NS, Slungaard A, Dandaei L, et al.: Whole blood tissue factor procoagulant activity is elevated in patients with sickle cell disease. *Blood* 1998, 91:4216–4223.
- 32 Solovey A, Gul L, Key NS, et al.: Tissue factor expression by endothelial cells in sickle cell anemia. *J Clin Invest* 1998, 101:1899–1904.
- 33 Harlan JM. Introduction: anti-adhesion therapy in sickle cell disease. *Blood* 2000, 95:365–367.
- 34 Stuart MJ, Setty BNY. Sick cell acute chest syndrome: Pathogenesis and rationale for treatment. *Blood* 1999, 94:1555–1560.
These authors provide a novel perspective on acute chest syndrome (ACS) as a hypoxia-mediated event in which hypoxia enhances sickle erythrocyte-endothelial adhesion by an interaction between erythrocyte VLA4 ($\alpha 4\beta 1$ integrin) and endothelial VCAM-1, which is upregulated by hypoxia. The authors additionally postulate that the level of the cytoprotective mediator nitric oxide is concomitantly severely reduced in ACS such that its customary inhibitory effect on VCAM-1 upregulation is negated, further enhancing adhesion. The hypothesis is buttressed by the demonstration of a significant reduction in nitric oxide metabolites with elevated levels of sVCAM-1 in patients with ACS, when compared to patients in either steady state or during vaso-occlusive crises. Nitric oxide donors *in vitro* also inhibited hypoxia-induced adhesion, and oleic acid upregulated endothelial VCAM-1.
- 35 Swerlick RA, Eckman JR, Kumar A, et al.: $\alpha 4\beta 1$ integrin expression on sickle erythrocytes: vascular cell adhesion molecule-1 dependent binding to endothelium. *Blood* 1993, 82:1891–1899.
- 36 Joneckis CC, Ackley RL, Orringer EP, et al.: Integrin $\alpha 4\beta 1$ and glycoprotein IV (CD36) are expressed on circulating reticulocytes in sickle cell anemia. *Blood* 1993, 82:3548–3555.
- 37 Gee BE, Platt OS. Sick reticulocytes adhere to VCAM-1. *Blood* 1995, 85:268–274.
- 38 Sugihara K, Sugihara T, Mohandas N, et al.: Thrombospondin mediated adherence of CD36+ sickle reticulocytes to endothelial cells. *Blood* 1992, 80:2634–2642.
- 39 Browne PV, Hebbel RP. CD36-positive stress reticulocytes in sickle cell anemia. *J Lab Clin Med* 1996, 127:340–347.
- 40 Thevenin BJM, Crandall I, Ballas SK, et al.: Band 3 peptides block the adherence of sickle cells to endothelial cells *in vitro*. *Blood* 1997, 90:4172–4179.
- 41 Hillery CA, Du MC, Montgomery RR, et al.: Increased adhesion of erythrocytes to components of the extracellular matrix. Isolation and characterization of a red blood cell ligand that binds thrombospondin and laminin. *Blood* 1996, 87:4879–4886.
- 42 Manodori AB, Barabino GA, Lubin BH, et al.: Adherence of phosphatidylserine - exposing erythrocytes to endothelial matrix thrombospondin. *Blood* 1999, 95:1293–1300.
- 43 Kumar A, Eckman JR, Wick TM. Inhibition of plasma-mediated adherence of sickle erythrocytes to microvascular endothelium by conformationally constrained RGD-containing peptides. *Am J Hematol* 1996, 53:92–98.
- 44 Setty BNY, Stuart MJ. Vascular cell adhesion molecule-1 is involved in mediating hypoxia-induced sickle red cell adherence to endothelium: Potential role in sickle cell disease. *Blood* 1996, 88:2311–2320.
- 45 Gladwin MT, Rodgers GP. Pathogenesis and treatment of acute chest syndrome in sickle cell anemia. *Lancet* 2000, 355:1476–1478.
This commentary is an overview of the pathogenesis and treatment of acute chest syndrome (ACS) with special emphasis on recent data that provide a unifying hypothesis tying together seemingly disparate ACS causes as outlined in Stuart and Setty, above. A role for nitric oxide is further developed, although the authors caution that it should not be used off-label for ACS treatment until further studies have been conducted demonstrating its risk/benefit ratio.
- 46 DeCaterina R, Libby P, Peng H, et al.: Nitric oxide decreases cytokine-induced endothelial activation. NO selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines. *J Clin Invest* 1995, 96:60–68.
- 47 Hassell KL, Deutsch JC, Kolhouse JF, et al.: Elevated serum levels of free fatty acids in sickle cell patients with acute chest syndrome and acute multi-organ failure syndrome. *Blood* 1994, 84:412a.
- 48 Schuster DP. ARDS: Clinical lessons from oleic acid model of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1994, 149:245–260.
- 49 Phelan MW, Faller DV. Hypoxia decreases constitutive NO synthase transcript and protein in cultured endothelial cells. *J Cell Physiol* 1996, 167:469–476.
- 50 Faller DV, Brauer M, Phelan M, et al.: Sick erythrocytes after sickling regulates the expression of the endothelin-1 and nitric oxide synthase genes in human endothelial cells. National Sick Cell Disease Conference, 1995; Boston, Massachusetts. Abstract 20.
- 51 Phelan M, Perrine SP, Brauer M, et al.: Sick erythrocytes after sickling regulates the expression of endothelin-1 gene and protein in human endothelial cells in culture. *J Clin Invest* 1995, 96:1145–1151.
- 52 Hammerman SI, Kourembanas S, Conca TJ, et al.: Endothelin-1 production during the acute chest syndrome in sickle cell disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997, 156:280–285.
- 53 Kaul DK, Liu X, Fabry ME, et al.: Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in the transgenic sickle mouse. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000, 278:H1799–H1806.
- 54 Klings ES, Asakura T, Scribner AW, et al.: Increased oxidative stress and altered nitric oxide metabolism during “acute chest syndrome” in the transgenic sickle cell mouse. 24th Annual Meeting of the National Sick Cell Disease Program, 2000; Philadelphia, Pennsylvania. Abstract 159a.
- 55 Lopez BL, Barnett J, Ballas SK, et al.: Nitric oxide metabolite levels in acute vaso-occlusive sickle cell crisis. *Acad Emerg Med* 1996, 3:1098–1103.
- 56 Dias-DaMotta P, Arruda VR, Muscara MN, et al.: The release of nitric oxide and superoxide anion by neutrophils and mononuclear cells from patients with sickle cell disease. *Br J Haematol* 1996, 93:333–339.
- 57 Bhalla M, Abboud MR, McLoud TC, et al.: Acute chest syndrome in sickle cell disease: CT evidence of microvascular occlusion. *Radiology* 1993, 187:45–49.
- 58 Aldrich TK, Dhuper SK, Patwa NS, et al.: Pulmonary entrapment of sickle cells: The role of regional alveolar hypoxia. *J Appl Physiol* 1996, 80:531–539.
- 59 Guidot DM, Repine MJ, Hybertson BM, et al.: Inhaled nitric oxide prevents neutrophil-mediated oxygen radical-dependent leak in isolated rat lungs. *Am J Physiol* 1995, 269:L2–L5.
- 60 Guidot DM, Hybertson BM, Kitlowski RP, et al.: Inhaled nitric oxide prevents IL-1-induced neutrophil accumulation and associated acute edema in isolated rat lungs. *Am J Physiol* 1996, 271:L225–L229.
- 61 Bouchier-Hayes D, Abdih H, Kelly CJ, et al.: Nitric oxide attenuates interleukin-2 induced lung injury. *Br J Surg* 1997, 84:540–542.
- 62 Anggard E. Nitric oxide: Mediator, murderer and medicine. *Lancet* 1994, 343:1199–1206.
- 63 Deem S, Swenson ER, Alberts MK, et al.: Red blood cell augmentation of hypoxic pulmonary vasoconstriction: hematocrit dependence and the importance of nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 157:1181–1186.
- 64 Moncada S and Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993, 329:2002–2012.
- 65 Conrad ME, Studdard H, Anderson LJ. Case report: aplastic crisis in sickle cell disorders. Bone marrow necrosis and human parvovirus infection. *Am J Med Sci* 1988, 296:212–215.
- 66 Lowenthal EA, Wells A, Emanuel PD, et al.: Sick cell acute chest syndrome associated with parvovirus B19 infection: Case series and review. *Am J Hematol* 1996, 51:207–213.
- 67 Hebbel RP, Visser MR, Goodman JL, et al.: Potentiated adherence of sickle erythrocytes to endothelium infected by virus. *J Clin Invest* 1987, 80:1503–1506.
- 68 Lehmann EP, McNathin RF. Fat embolism, incidence at postmortem. *Arch Surg* 1928, 17:179–189.
- 69 Wade LJ, Stevenson LD. Necrosis of the bone marrow with fat embolism in sickle cell disease. *Am J Pathol* 1941, 17:47–54.
- 70 Shelley WM, Curtis EM. Bone marrow and fat embolism in sickle cell anemia and sickle cell hemoglobin C disease. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1958, 103:8–18.
- 71 Oppenheimer EH, Esterly JR. Pulmonary changes in sickle cell disease. *Am Rev Respir Dis* 1971, 103:858–859.
- 72 Haupt HM, Moore W, Bauer TW, et al.: The lung in sickle cell disease. *Chest* 1982, 81:332–337.

- 73 Godeau B, Schaeffer A, Bachier D, et al.: Bronchoalveolar lavage in adult sickle cell patients with acute chest syndrome: value for diagnostic assessment of fat embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1996, 153:1691–1696.
 - 74 Styles LA, Schalkwijk CG, Aarsman AJ, et al.: Phospholipase A2 levels in acute chest syndrome of sickle cell disease. *Blood* 1996, 87:2573–2578.
 - 75 Francis RB, Haywood LJ. Elevated immunoreactive tumor necrosis factor and interleukin-1 in sickle cell disease. *Natl Med Assoc* 1992, 84:611–615.
 - 76 Rae D, Porter J, Beechey-Newman N, et al.: Type 1 phospholipase A2 propeptide in acute lung injury. *Lancet* 1994, 344:1472–1473.
 - 77 Lisbona R, Derbeyan V, Novales-Diaz JA. Scintigraphic evidence of pulmonary vascular occlusion in sickle cell disease. *J Nucl Med* 1997, 38:1151–1153.
 - 78 Rucknagel DL, Kalinyak KA, Gelfand MJ. Rib infarcts and acute chest syndrome in sickle cell disease. *Lancet* 1991, 337:831–833.
 - 79 Gelfand MJ, Daya SA, Rucknagel DL, et al.: Simultaneous occurrence of rib infarction and pulmonary infiltrates in sickle cell disease patients with acute chest syndrome. *J Nucl Med* 1993, 34:614–618.
 - 80 Bellet PS, Kalinyak KA, Shukla R, et al.: Incentive spirometry to prevent acute pulmonary complications in sickle cell disease. *N Engl J Med* 1995, 333:699–703.
 - 81 Delatte SJ, Hebra A, Tagge EP, et al.: Acute chest syndrome in the postoperative sickle cell patient. *J Pediatr Surg* 1999, 34:188–191.
 - 82 Haynes J, Allison RC. Pulmonary edema complications in the management of sickle cell pain crisis. *Am J Med* 1986, 80:833–840.
 - 83 Quinn CT, Buchanan GR. The acute chest syndrome of sickle cell disease. *J Pediatr* 1999, 135:416–422.
 - 84 Altz AM, Wessel DL. Inhaled nitric oxide in sickle cell disease with acute chest syndrome. *Anesthesiology* 1997, 87:988–990.
 - 85 Sullivan KJ, Goodwin SR, Evangelist J, et al.: Nitric oxide successfully used to treat acute chest syndrome of sickle cell disease in a young adolescent. *Crit Care Med* 1999, 27:2563–2568.
- In this case report of the use of nitric oxide inhalation (20 ppm for 72 hours) in the treatment of refractory acute chest syndrome, invasive monitoring of pulmonary status was performed using an *in situ* pulmonary arterial catheter. Soon after nitric oxide therapy was initiated, a remarkable improvement in oxygenation was observed, with a decrease in pulmonary arterial pressure, alveolar-arterial oxygen gradient, and shunt fraction; an increase in cardiac output; and resolution of oliguria. By the fourth day after cessation of nitric oxide therapy, the patient was weaned off ventilatory support and recovered completely. Additionally, marked radiologic improvement was noted within 72 hours of nitric oxide initiation.
- 86 Maitre B, Habibi A, Roudot-Thoraval F, et al.: Acute chest syndrome in adults with sickle cell disease. Therapeutic approach, outcome and results of BAL in a monocentric series of 107 episodes. *Chest* 2000, 117:1386–1392.
- The authors analyzed 107 consecutive episodes of acute chest syndrome (ACS) in 77 adults with sickle cell disease over a 6-year period. A concomitant vaso-occlusive episode was observed in 78% of episodes, which in half the cases preceded ACS. Fat embolism did not predict a more severe clinical course, and bronchoalveolar lavage had little impact on patient management. The restriction of transfusion therapy to the most severe ACS episodes (47%) did not appear to influence mortality.
- 87 Emre U, Miller ST, Gutierrez M, et al.: Effect of transfusion in acute chest syndrome of sickle cell disease. *J Pediatr* 1995, 127:901–904.
 - 88 Kress JP, Pohlman AS, Hall JB. Determination of hemoglobin saturation in acute chest syndrome. A comparison of arterial blood gases and pulse oximetry. *Chest* 1999, 115:1316–1320.
 - 89 Wayne AS, Kevy SV, Nathan DG. Transfusion management of sickle cell disease. *Blood* 1993, 81:1109–1123.
 - 90 Pelidis MA, Kato GJ, Resar LMS, et al.: Successful treatment of life-threatening acute chest syndrome of sickle cell disease with venovenous extra corporeal membrane oxygenation. *J Pediatr Hematology/Oncology* 1997, 19:459–461.
 - 91 Wyncoll DC, Evans TW. Acute respiratory distress syndrome. *Lancet* 1999, 354:497–501.
 - 92 Bernini JC, Rogers ZR, Sandler LS, et al.: Beneficial effect of intravenous dexamethasone in children with mild to moderately severe acute chest syndrome complicating sickle cell disease. *Blood* 1998, 92:3082–3089.
 - 93 Aziz KE, Wakefield D. Modulation of endothelial expression of ICAM-1, E-selectin and VCAM-1 by β -Estradiol, progesterone and dexamethasone. *Cell Immunol* 1996, 167:79–85.
 - 94 Sprague R, Thiemermann C, Vane JR. Endogenous endothelium-derived relaxing factor opposes hypoxic pulmonary vasoconstriction and supports blood flow to hypoxic alveoli in anesthetized rabbits. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992, 89:8711–8715.
 - 95 Gladwin MT, Schechter AN, Shelhamer JH, et al.: The acute chest syndrome in sickle cell disease: Possible role of nitric oxide in its pathophysiology and treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 159:1368–1376.
 - 96 Kinsella JP, Abman SH. Clinical approach to inhaled nitric oxide therapy in the newborn with hypoxemia. *J Pediatr* 2000, 136:717–726.
 - 97 Frostell CG, Blomquist H, Hedenstierna G, et al.: Inhaled nitric oxide selectively reverses human hypoxic pulmonary vasoconstriction without causing systemic vasodilation. *Anesthesiology* 1993, 78:427–435.
 - 98 Pepke-Zabe J, Higenbottam TW, Dinh-Zuan AT, et al.: Inhaled nitric oxide causes selective pulmonary vasodilation in patients with pulmonary hypertension. *Lancet* 1991, 338:1173–1174.
 - 99 Rossiant R, Falke KS, Lopez F, et al.: Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1993, 328:399–405.
 - 100 Jia L, Bonaventura C, Bonaventura J, et al.: S-nitrosohaemoglobin, a dynamic activity of blood involved in vascular control. *Nature* 1996, 380:221–226.
 - 101 Gow AJ, Stamler JS. Reactions between nitric oxide and hemoglobin under physiologic conditions. *Nature* 1998, 391:169–173.
 - 102 Stamler JS. Blood flow regulation by S-nitrosoHb in the physiological oxygen gradient. *Science* 1997, 276:2034–2037.
 - 103 Gladwin MT, Schechter AN, Shelhamer J, et al.: Inhaled nitric oxide augments nitric oxide transport on sickle cell hemoglobin without affecting oxygen affinity. *J Clin Invest* 1999, 104:937–945.
- The authors evaluated the effects on HbSS and AA individuals of a 2-hour treatment with inhaled nitric oxide (as much as 80 ppm). Nitric oxide inhalation led to a dose-dependent increase in the levels of nitrosylated hemoglobin (0.021% of the Hb was converted to SNO-Hb as confirmed by mass spectroscopy). Significant arterial-venous differences at the highest NO dosages were also noted. As opposed to a previous report by Head CA, Brugnara C, Martinez-Ruiz R, et al., no shift in the oxygen dissociation curve was noted either in the sickle cell patients or the controls, and methHb was not increased (as measured by cooxymeter and direct spectral analyses). Additionally, the level of Hb S-nitrosylation achieved *in vivo* did not inhibit sickle polymerization. The SNO-Hb induced by nitric oxide therapy could potentially improve microvessel perfusion.
- 104 Cannon RO. Vascular effects of nitric oxide inhalation in humans. Workshop on nitric oxide as a therapeutic agent in sickle cell disease and other vascular diseases, 2000; Bethesda, Maryland. Abstract 12.
 - 105 Head CA, Brugnara C, Martinez-Ruiz R, et al.: Low concentrations of nitric oxide increase oxygen affinity of sickle erythrocytes in vitro and vivo. *J Clin Invest* 1997, 100:1193–1198.
 - 106 Nagel RL. Can we just say NO to sickle cell anemia? *J Clin Invest* 1999, 104:847–848.
 - 107 Weinberger B, Heck DE, Laskin DC, et al.: Nitric oxide in the lung: therapeutic and cellular mechanisms of actions. *Pharmacol Ther* 1999, 84:401–411.
 - 108 Hart CM. Review: Nitric oxide in adult lung disease. *Chest* 1999, 115:1407–1417.
 - 109 Putensen C, Räsänen J, Downs JB. Effect of endogenous and inhaled nitric oxide on the ventilation-perfusion relationships in oleic acid lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1994, 150:330–336.
 - 110 Gazel MC, Domenger C, Galacteros F, et al.: Inhibition of erythrocyte sickling by thiol reagents. *Mol Pharmacol* 1984, 26:559–565.
 - 111 Pawloski JR, Swaminathan RV, Stamler JS. Cell-free and erythrocytic S-nitrosohemoglobin inhibits human platelet aggregation. *Circulation* 1998, 97:263–267.
 - 112 Issa A, Lappalainen U, Kleinman M, et al.: Inhaled nitric oxide decreases hyperoxia-induced surfactant abnormality in preterm rabbits. *Pediatr Res* 1999, 45:247–254.
 - 113 Glover RE, Ivy ED, Orringer EP, et al.: Detection of nitrosylhemoglobin in venous blood in the treatment of sickle cell anemia with hydroxyurea. *Mol Pharmacol* 1999, 55:1006–1010.
 - 114 Freeman B. Free radical chemistry of nitric oxide: looking at the darkside. *Chest* 1994, 105 (suppl) 79S–84S.

- 115 Garat C, Jayr C, Eddahibi S, et al.: Effects of inhaled nitric oxide or inhibition of endogenous nitric oxide formation on hyperoxic lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1997, 155:L1957–L1964.
- 116 Beckman JS, Beckman TW, Chen J, et al.: Apparent hydroxy radical production by peroxynitrite: implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990, 87:1620–1624.
- 117 Robbins CG, Davis JE, Merritt TA, et al.: Combined effects of nitric oxide and hyperoxia on surfactant function and pulmonary inflammation. *Am J Physiol* 1995, 272:L545–L550.
- 118 Weinberger B, Fakhrzadeh L, Heck DE, et al.: Inhaled nitric oxide primes lung macrophages to produce reactive oxygen and nitrogen intermediates. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 158:931–938.
- 119 Luchtman-Jones L, Files BA, Ballas SK, et al.: Phase I study of Flocor in patients with acute chest syndrome of sickle cell disease. 24th Annual Meeting of the National Sickle Cell Disease Program, 2000; Philadelphia, Pennsylvania. Abstract 89.
- 120 Lian LR, Ollinger FK, Li X, et al.: Flocor can prevent the development of hypoxia-induced ACS in transgenic sickle mice. 24th Annual Meeting of the National Sickle Cell Disease Program, 2000; Philadelphia, Pennsylvania. Abstract 84.
- 121 Asakura T, Ollinger FK, Lian L. Animal model of acute chest syndrome: Demonstration of acute chest syndrome in transgenic mice that produce various levels of human HbS. 23rd Annual Meeting of the National Sickle Cell Program, 1999; San Francisco, California. Abstract 5.

ANTICOAGULAÇÃO

Jorge David Aivazoglou Carneiro

Paula Ribeiro Villaça

Os objetivos do tratamento da doença tromboembólica são: prevenir a extensão local do trombo e a embolização e, em determinadas condições clínicas, induzir aumento na fibrinólise. Os anticoagulantes são efetivos na prevenção da extensão da trombose na maioria dos pacientes, porém devem ser mantidos por semanas ou meses após o evento agudo para prevenir a recidiva. A heparina atua imediatamente, catalisando a inibição dos fatores ativados (serinoproteases), agindo como co-fator da antitrombina III. Os cumarínicos atuam de modo mais lento, inibindo a gamacarboxilação dos fatores de coagulação dependentes de vitamina K. Ambas as classes de anticoagulantes inibem a geração de fator Xa e de trombina quando administrados em doses relativamente baixas. Os anticoagulantes orais não inibem diretamente a atividade, mas modulam a produção de trombina, reduzindo a atividade dos fatores de coagulação que participam em alças de retroalimentação. A heparina pode inibir tanto a atividade quanto a produção de trombina, e as enzimas fibrinolíticas agem acelerando a velocidade de dissolução do trombo. A terapia trombolítica é mais cara que a anticoagulante e está associada com alto risco de sangramento. Assim, seu uso deve ser restrito aos pacientes com embolia pulmonar grave ou com trombose de grandes vasos não associados com alto risco de sangramento. A remoção cirúrgica do trombo (trombectomia) ou do êmbolo (embolectomia) raramente é indicada. Os dados epidemiológicos justificam o uso terapêutico de anticoagulantes em crianças com complicações tromboembólicas, e as recomendações apresentadas neste capítulo são adaptadas das normas de anticoagulação em adultos. Os agentes antitrombóticos usados em pediatria incluem a heparina regular, a heparina de baixo peso molecular, o uso de anticoagulante oral (inibidores da vitamina K) e de agentes antiplaquetários. A terapia trombolítica inclui a estreptocinase, a urocinase e o ativador tecidual do plasminogênio (tPA).

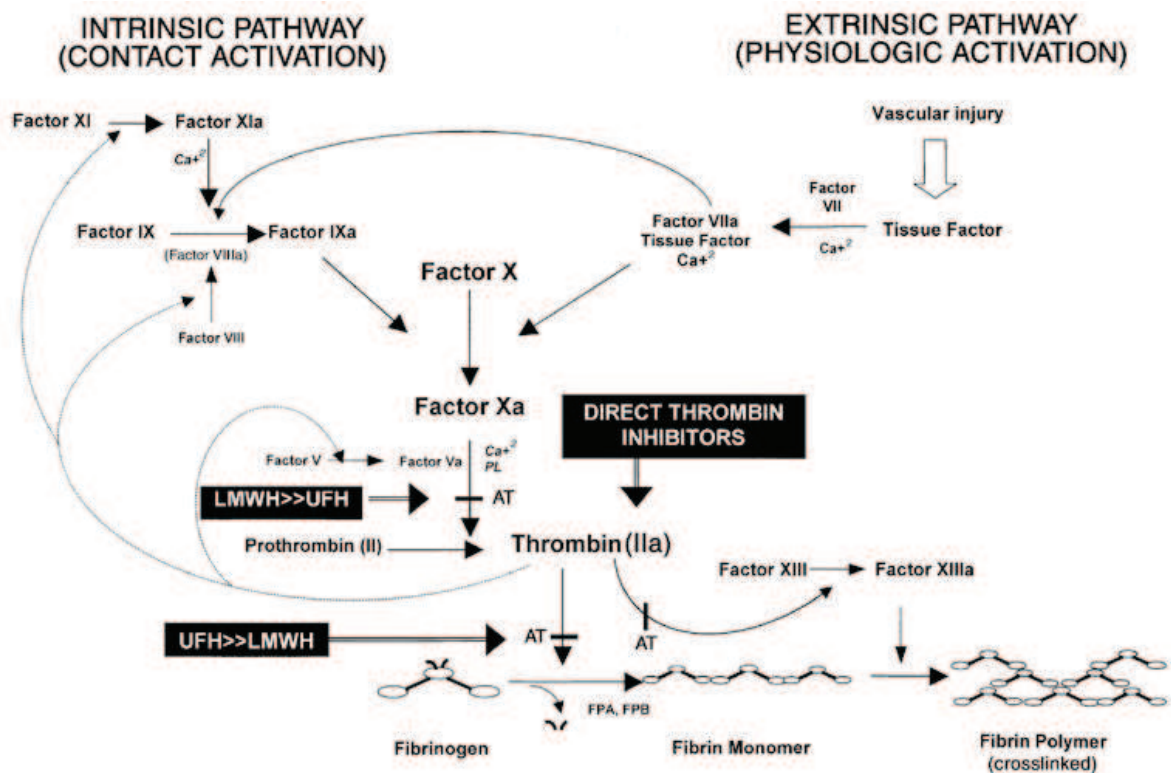


Figura cascata da coagulação – ativação e inibição. Coagulação fisiológica é iniciada pela lesão vascular e exposição ao fator tecidual subendotelial. Fator tecidual se liga ao fator VIIa na presença de cálcio e fosfolípidos, e ativa o fator X para Xa e IX para IXa. A via intrínseca é iniciada pelo contato do fator XIIa e complexo de cininogênio de alto peso molecular ativado com o fator XI (não mostrado). O fator XI ativado ativa o fator IX. Na presença do fator VIIIa, de cálcio e fosfolípidos, o fator IX ativa o fator X. A via comum envolve a formação do complexo “protrombinase” (fator Xa, fator Va, cálcio) nas membranas plaquetárias ricas em fosfolípidos, que suporta a formação de trombina (fator IIa) a partir da protrombina (fator II). A trombina digere o fibrinogênio em fibrinopeptídeos A e B (FPA e FPB) e ativa o fator XIII para XIIIa, resultando na formação de polímero de fibrina estável. Além disso, a trombina promove formação de coágulo por feedback positivo sobre algumas reações, ativando os fatores V, VIII e XI. Proteínas inibitórias, incluindo antitrombina (AT) e o inibidor da via do fator tecidual, promovem regulação da resposta coagulante. Drogas anticoagulantes previnem a formação de trombina através da catalização da atividade da AT ou pela inativação direta da trombina. (Heparina de baixo peso molecular=LMWH, UFH-heparina não fracionada)

Heparina

A heparina é o anticoagulante mais usado em crianças e sua atividade anticoagulante (inibição in vitro de enzimas pró-coagulantes) e a antitrombótica (prevenção da trombose in vivo) são mediadas pelo principal inibidor da coagulação, a antitrombina III (ATIII). As concentrações plasmáticas de ATIII em crianças são dependentes da idade, com níveis mais baixos em relação ao normal de adulto, e variam entre 0,25 e 0,60U/ml para prematuros e crianças de termo, respectivamente. Isso sugere que as crianças jovens podem ser resistentes à heparina. O tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPA) é o teste usado para monitorizar o tratamento com heparina. O nível terapêutico deve refletir um valor mínimo de TTPA, acima do qual novos episódios tromboembólicos raramente ocorrerão, e um nível máximo, no qual o risco de sangramento seja reduzido. Isto significa nível sérico de heparina entre 0,2 e 0,4U/ml (utilizando titulação com sulfato de protamina) ou entre 0,3 e 0,7U/ml (utilizando o ensaio antifator Xa). Em nosso serviço, utilizamos o protocolo estabelecido por Andrew e cols. (tabela 1). Doses iniciais de 75 a 100U/Kg resultam em níveis terapêuticos em 90% das crianças. Em geral, os recém-nascidos e os lactentes necessitam de doses maiores de heparina (28U/Kg/h), comparados com as crianças maiores (20U/Kg/h) e adultos (18U/Kg/h). Os efeitos colaterais, como sangramentos e trombocitopenia induzida pela heparina, são mais raros nas crianças adequadamente monitorizadas. Quanto à osteoporose, não há descrição em crianças. Contudo, o uso prolongado de heparina deve ser evitado.

Tabela 1 – Protocolo para uso sistêmico de heparina em pacientes pediátricos
I – Dose de ataque de heparina: 75 U/Kg por via EV em 10 minutos
II – Dose inicial de manutenção: 28U/Kg/hora (em menores de um ano)
III - Dose inicial de manutenção: 20U/Kg/hora (em ≥ um ano)
IV – Ajustar dose para manter TTPA 60-85 seg (acréscimos ou decréscimos de 10 a 15%)
V – Realizar TTPA 4 horas após a dose de ataque e 4 horas após cada alteração na dose
VI – Uma vez atingido o nível terapêutico, controles diários de TTPA e hemograma completo.

Heparina de baixo peso molecular

O uso de heparina de baixo peso molecular em crianças possui muitas vantagens em relação à heparina regular: menor risco de sangramento, uso subcutâneo (eliminando a necessidade de acesso venoso exclusivo) e menor frequência de coleta de exames para monitorização. A heparina de baixo peso molecular possui alta especificidade pelo fator Xa e menor atividade contra a trombina quando comparada com a heparina regular, a qual possui atividade equivalente contra o fator Xa e a trombina. A faixa terapêutica ideal corresponde a níveis de antifator Xa entre 0,5 e 1, quatro a 6 horas após a administração subcutânea. Nessa faixa terapêutica, o TTPA não deve estar prolongado e as doses de manutenção são dependentes da idade (enoxaparina, em < 2 meses de idade usar 1,5 mg/kg/dose 12/12 horas e em maiores usar 1 mg/kg/dose 12/12 horas). Os efeitos colaterais são os mesmos descritos com o uso de heparina regular, porém com frequência relativamente menor.

Anticoagulante oral

A warfarina (4-hidroxycumarina) exerce sua atividade anticoagulante pela inibição competitiva do metabolismo da vitamina K, a qual é um co-fator essencial no processo de gama-carboxilação dos resíduos de ácido glutâmico localizados nos fatores de coagulação II, VII, IX e X e nas proteínas C e S. Esses resíduos atuam como locais de ligação do cálcio e são essenciais para a função das proteínas dependentes de vitamina K, durante a produção de trombina. As concentrações plasmáticas dos fatores de coagulação dependentes de vitamina K são reduzidas no recém-nascido e no lactente. Esse fato torna o uso de anticoagulante oral problemático durante as primeiras semanas de vida e, desse modo, o uso de warfarina deve ser evitado nesse período.

Um protocolo para a anticoagulação oral em crianças encontra-se resumido na Tabela 2. As doses de manutenção são dependentes da idade. Os lactentes necessitam de doses mais elevadas (0,32 mg/kg) em relação aos adolescentes (0,09 mg/kg). O tempo de protrombina (TP) é sensível às variações da concentração plasmática de três fatores vitamina K dependentes (II, VII e X) e, desse modo, é o teste indicado na monitorização do tratamento com warfarina. O nível terapêutico para crianças com trombooses venosas é um INR (relação normatizada internacional) de 2 a 3, e para próteses valvares cardíacas mecânicas, de 2,5 a 3,5. Deve-se ter atenção especial em relação à interação de outros medicamentos comumente usados em pediatria com o anticoagulante oral, alterando os valores do INR, devendo, portanto, ser rigorosa a monitorização do TP. Sangramento é a principal complicação do uso de anticoagulante

oral. Quadros leves como sangramento gengival, epistaxe e equimose ocorrem em aproximadamente 20% das crianças que recebem warfarina e o risco de sangramento grave é $< 3,2 / 100$ pacientes-ano.

Tabela 2 – Protocolo para anticoagulação oral (warfarina) em crianças		
Dia	INR	Conduta
1º	1 – 1,3	Dose de ataque 0,2 mg/kg
2º ao 4º	1,1 – 1,4	Repetir dose de ataque
	1,5 – 1,9	50% da dose de ataque
	2,0 a 3,0	50% da dose de ataque
	3,0 a 4,0	25% da dose de ataque
	> 4,5	Aguardar até INR < 4,5 e reiniciar com 50% da dose anterior

Agentes antiplaquetários

Os agentes antiplaquetários utilizados em crianças são: aspirina em baixas doses (6 a 20mg/kg/dia) e o dipiridamol (2 a 5mg/kg/dia). De modo diferente dos outros anticoagulantes, não há um nível terapêutico ou necessidade de monitorização, e os efeitos persistem por toda a vida média da plaqueta (7 a 10 dias). As complicações hemorrágicas devido ao uso de agentes antiplaquetários são raras na ausência de outros defeitos hemostáticos. A correlação entre o uso de aspirina e a síndrome de Reye parece ser um efeito dose-dependente da aspirina e não relacionado ao uso de baixas doses.

Agentes trombolíticos

As ações dos agentes trombolíticos são mediadas pela conversão do plasminogênio endógeno em plasmina. Ao nascimento as concentrações de plasminogênio são reduzidas em 50% em relação à dos adultos. Esse fato torna a produção de plasmina mais lenta e reduz os efeitos trombolíticos da estreptocinase, da urocinase e do ativador tecidual do plasminogênio. Nesse caso, a suplementação com plasminogênio aumenta o efeito trombolítico dos três agentes. Existem contra-indicações bem definidas para o uso de agentes trombolíticos em adultos, as quais devem ser consideradas em crianças, incluindo doenças neurológicas, cirurgia ou sangramento gastrointestinal recentes. Não há nível terapêutico para o tratamento trombolítico. Contudo, testes laboratoriais que avaliam a resposta fibrinolítica, como o tempo de trombina, a concentração de fibrinogênio, os produtos de degradação de fibrina e o D-dímero, podem ser úteis. Os agentes trombolíticos são usados em baixas doses para restabelecer o fluxo

em cateteres e em altas doses para trombólise em grandes vasos ou na tromboembolia pulmonar. Durante o uso de trombolíticos, os sangramentos nos locais de acesso vascular são freqüentes; contudo, os sangramentos no sistema nervoso central são raros (< 3%).

Indicações e princípios gerais para o tratamento antitrombótico em crianças

Embora as indicações gerais para o tratamento antitrombótico em crianças sejam semelhantes às dos adultos, a frequência de doenças específicas e os fatores de risco diferem (por exemplo, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, etc).

Tromboembolismo venoso

Crianças com idade superior a 2 meses – O primeiro episódio de tromboembolismo venoso deve ser tratado com heparina por via intravenosa com manutenção do TTPA em uma faixa equivalente a um nível de antifator Xa de 0,3 a 0,7U/ml e o tratamento deve ser mantido no mínimo por cinco dias. A heparina de baixo peso molecular é a segunda opção no tratamento das oclusões venosas. No caso de embolia pulmonar maciça ou de trombose venosa extensa, deve-se considerar o uso de heparina por via intravenosa por um período maior que cinco dias. Em geral, a heparina e a warfarina podem ser iniciadas concomitantemente, e a heparina é retirada no sexto dia se o INR estiver em nível terapêutico. A warfarina deve ser mantida por pelo menos três meses em dose suficiente para prolongar o TP com INR de 2 a 3. Após três meses, as opções para crianças com fator de risco permanente (cateter, trombofilia hereditária ou anticorpo antifosfolípideo) incluem: manutenção da dose de warfarina (INR de 2 a 3), redução na dose de warfarina (INR<2) ou suspensão do medicamento com seguimento clínico rigoroso para detecção precoce e o tratamento de eventual recorrência. Na primeira recorrência, a criança deve ser tratada como no episódio inicial. Para as crianças com segunda recorrência, deve ser considerado o tratamento com warfarina por tempo indefinido. O uso de agentes trombolíticos no tromboembolismo venoso é altamente individualizado.

Recém-nascidos - O tratamento antitrombótico em recém-nascidos é individualizado e estudos multicêntricos são necessários para a padronização da terapêutica. As opções incluem desde a observação clínica rigorosa e início do tratamento anticoagulante somente se houver evidência de extensão do trombo, até uso de heparina por via intravenosa por 10 a 14 dias, seguida de observação clínica após a suspensão do anticoagulante. Se após a suspensão da heparina houver evidência de extensão do processo de oclusão vascular, a anticoagulação deve ser reiniciada e mantida como nas crianças maiores.

Trombofilias hereditárias

Heterozigotos – a trombofilia hereditária mais comum é a presença do fator V Leiden, cuja frequência é de 2% na população brasileira, chegando a 20% nos pacientes com TVP. Outras entidades menos frequentes, porém importantes, são as deficiências de proteína C, de proteína S e de antitrombina III.

Homozigotos - crianças com deficiências graves de proteína C ou S apresentam lesão cerebral e/ou oftálmica intra-útero e quadro de púrpura fulminans horas ou dias após o nascimento. A púrpura fulminans é uma síndrome aguda e letal caracterizada por coagulação intravascular disseminada com necrose cutânea hemorrágica progressiva. O tratamento de escolha é a reposição com plasma fresco, 10 a 20ml/kg a cada 6 a 12 horas. Quando disponíveis, os concentrados específicos devem ser usados com dose inicial de 20 a 60U/kg e a reposição deve ser mantida até a resolução clínica das lesões cutâneas (seis a oito semanas). As opções de tratamento a longo prazo incluem a anticoagulação oral, a terapia de reposição e o transplante hepático. A faixa terapêutica na anticoagulação oral corresponde a um INR entre 3 e 4,5, e a duração do tratamento é por toda a vida.

Tromboembolismo arterial

A cateterização é a causa mais comum de doença tromboembólica em crianças. Complicações arteriais não relacionadas com cateteres são raras e ocorrem na arterite de Takayasu, no transplante de órgãos, nos aneurismas coronários gigantes secundários à doença de Kawasaki e nas malformações arteriais cerebrais. Crianças com próteses valvares cardíacas mecânicas também requerem anticoagulação.

Nas situações anteriormente descritas, a anticoagulação profilática é essencial. Assim, as complicações tromboembólicas que ocorrem após a cateterização cardíaca podem ser reduzidas de 40% para 6% com o uso profilático de heparina, em bolo, na dose de 100 a 150U/kg. A oclusão de aneurismas gigantes e o conseqüente infarto miocárdico isquêmico, secundário à doença de Kawasaki, podem ser prevenidos com o uso de warfarina e baixas doses de aspirina. As complicações tromboembólicas secundárias às próteses valvares cardíacas podem ser reduzidas com o uso de warfarina em dose terapêutica para manter o INR entre 2,5 e 3,5.

Bibliografia:

Pediatria Básica, 9ª edição

PNEUMONIA ASSOCIADA À VENTILAÇÃO MECÂNICA

Dr. Flávio Roberto Nogueira de Sá

Definições

Pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) é aquela que surge no paciente após 48 horas da intubação traqueal (descartando infecção pulmonar prévia ao procedimento).

PAV precoce: ocorre nos primeiros 4 dias de ventilação mecânica (VM), geralmente de melhor prognóstico e associada com bactérias sensíveis aos antibióticos.

PAV tardia: ocorre após 4 dias de VM, geralmente de pior prognóstico e associada com bactérias mais resistentes aos antibióticos.

Pacientes com PAV precoce que receberam antibióticos previamente ou com internação prévia (21 dias anteriores) são de maior risco para colonização e infecção por bactérias resistentes, devendo ser tratados como os pacientes com PAV tardia.

Causas mais freqüentes são bacilos gram negativos (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter*) ou cocos gram-positivos (*Staphylococcus aureus*). Anaeróbios são incomuns. Pneumonia nosocomial causada por fungos (como *Candida* e *Aspergillus fumigatus*) é incomum, mas pode ocorrer em transplantados, imunocomprometidos, neutropênicos. O isolamento de espécies de *Cândida* de aspirados endotraqueais é comum, mas geralmente representa colonização das vias aéreas, em imunocompetentes, e não necessita tratamento. Causas virais são raras em imunocompetentes.

O principal mecanismo de colonização e infecção da via aérea inferior é a aspiração de patógenos da orofaringe.

Estratégias para prevenção

Controle rigoroso das infecções

Desinfecção das mãos com produtos a base de álcool

Uso de vigilância microbiológica

Remoção precoce de dispositivos invasivos

Programas para reduzir ou alterar a prescrição dos antibióticos

Reduzir o tempo de ventilação mecânica (uso de protocolos de desmame e sedação adequada)

Manter o paciente em decúbito elevado (30 a 45°, principalmente durante a alimentação)

Intubação orotraqueal é preferível a nasotraqueal.

Troca de circuito do ventilador mecânico a cada paciente

Umidificador e aquecedor seco são preferíveis (troca semanal).

Diagnóstico

Quadro clínico (febre, leucocitose, catarro purulento e piora da oxigenação) + alteração radiológica (novo infiltrado pulmonar ou em progressão).

Diagnóstico etiológico:

Cultura quantitativa do trato respiratório inferior (sempre deve ser colhida na suspeita de PAV):

- 1) aspirado endotraqueal $\geq 10^6$ ufc/ml
- 2) lavado bronco alveolar (LBA) $\geq 10^4$ ufc/ml
- 3) escovado protegido $\geq 10^3$ ufc/ml

Diagnóstico definitivo:

Presença de 2 fatores clínicos (febre $> 38^\circ\text{C}$, leucocitose ou leucopenia, catarro purulento) + alteração radiológica (novo infiltrado pulmonar ou progressão).

Obs. 1: hemocultura deve ser sempre colhida: o agente identificado pode ser o causador da PAV ou não.

Obs. 2: Cultura do trato respiratório inferior estéril praticamente exclui o diagnóstico de pneumonia bacteriana (na ausência de novo antibiótico nas últimas 72 horas), mas causas virais ou *Legionella* são possíveis.

Culturas do trato respiratório devem ser obtidas antes do início ou troca do antibiótico.

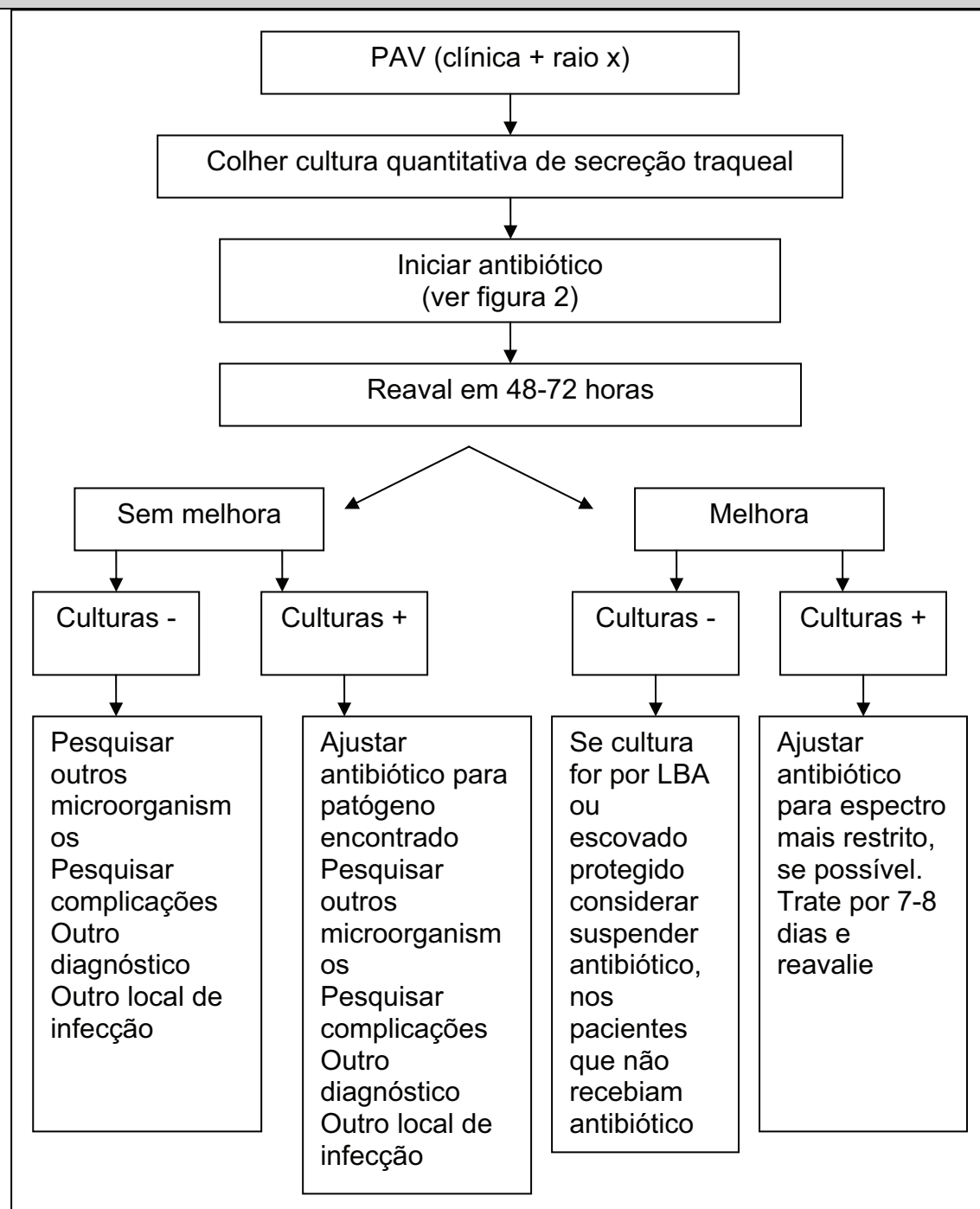
Antibióticos podem ser suspensos se as culturas quantitativas (do LBA ou escovado protegido) forem negativas (abaixo do valor de corte), em pacientes clinicamente estáveis; utilidade da cultura de secreção traqueal para esse propósito não está estabelecida.

Caso a troca do antibiótico tenha sido feita antes da coleta das culturas quantitativas, o valor de corte pode ser diminuído em 10 vezes.

Solicitar também bacterioscopia da secreção colhida da via aérea, com pesquisa de patógenos intra e extracelulares, citologia total e diferencial: amostras representativas devem conter < 10 células epiteliais (escamosas) / campo e > 25 leucócitos / campo (aumento de 100x).

O tratamento não deve ser adiado em pacientes clinicamente instáveis.

Figura 1 - Manejo do paciente com suspeita de PAV



É comum piora radiológica inicial, mesmo após o início do tratamento antimicrobiano, não devendo constituir o único parâmetro de avaliação da resposta.

Nos pacientes sem resposta adequada ou que estão piorando deve-se ampliar o espectro do tratamento e repetir culturas (incluindo da via aérea inferior)

Fatores de risco para patógenos multi resistentes

Uso de antimicrobianos nos últimos 10 dias

Internação por 5 dias ou mais

Alta frequência de germes resistentes na unidade hospitalar

Imunossupressão

Outros:

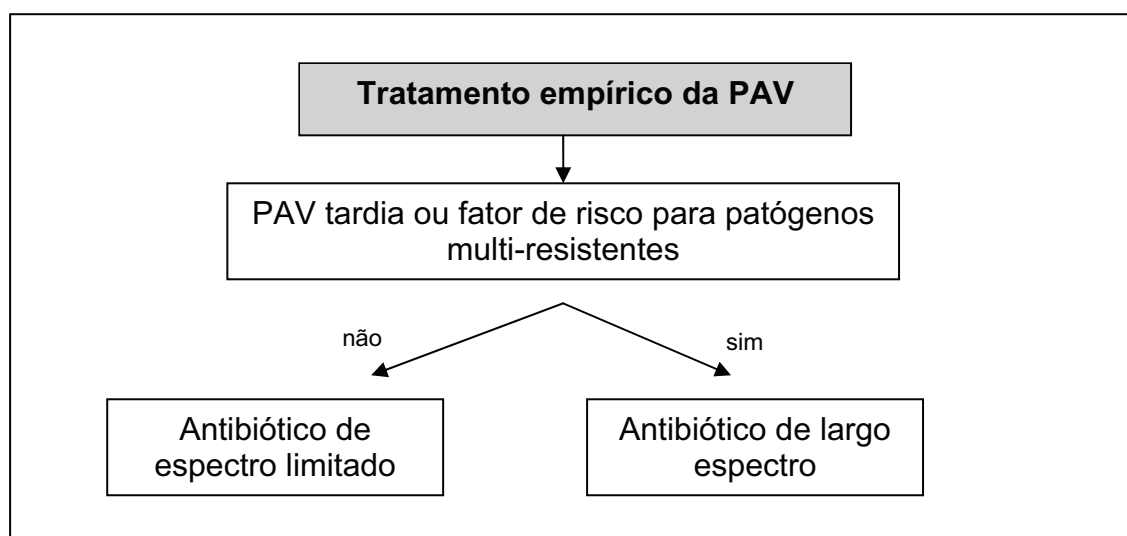
Hospitalização por 2 ou mais dias nos últimos 21 dias

Infusão domiciliar de antibióticos

Cuidado domiciliar de feridas

Familiar com patógeno multi-resistente

Diálise crônica nos últimos 30 dias



Obs. Antibiótico de largo espectro inclui cobertura para *Pseudomonas aeruginosa*.

O tratamento com antibiótico adequado deve ser mantido preferencialmente por curto período (7 dias), no paciente com boa resposta clínica (exceção *Pseudomonas aeruginosa*).

Figura 2 - Escolha de antibióticos no tratamento da PAV	
PAV precoce e sem fatores de risco	
Agentes	Antibiótico
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> meticilina-sensível <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Enterobacter</i> <i>Proteus</i> <i>Serratia marcescens</i>	Ceftriaxone Ou Ampicilina/sulbactam Ou Ciprofloxacin
PAV tardia ou com fatores de risco*	
Agentes	Antibiótico
Mesmos agentes da PAV precoce + <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> (ESBL) <i>Acinetobacter</i> <i>Staphylococcus aureus</i> meticilina-resistente	Cefepime ou Ceftazidime Ou imipenem Ou meropenem Ou piperacilina / tazobactam + Vancomicina ou linezolida
ESBL= beta-lactamase espectro estendido * considerar associação com ciprofloxacin ou aminoglicosídeo se forte suspeita de <i>P. aeruginosa</i>	

Causas de falha terapêutica no tratamento da PAV	
Complicações	Empiema ou abscesso pulmonar Colite por <i>Clostridium difficile</i> Infecção oculta Febre pela medicação
Relacionada ao patógeno	Patógeno resistente ao antibiótico (bactéria, micobactéria, vírus, fungo). Antimicrobiano inadequado
Diagnóstico errado	Atelectasia ICC Embolia pulmonar com infarto SDRA Hemorragia pulmonar Neoplasia Contusão pulmonar (trauma) Pneumonite química Doença de base

Bibliografia:

1. American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2005; 171(4): 388-416.
2. Dodek P, Keenan S, Cook D, Heyland D, Jacka M, Hand L, Muscedere J, Foster D, Mehta N, Hall R, Brun-Buisson C; Canadian Critical Care Trials Group; Canadian Critical Care Society. Evidence-based clinical practice guideline for the prevention of ventilator-associated pneumonia. Ann Intern Med. 2004 Aug 17; 141(4):305-13.
3. New diagnostic and prognostic markers of ventilator-associated pneumonia. Curr Opin Crit Care. 2006 Oct; 12(5):446-51. Review.
4. Langley JM, Bradley JS. Defining pneumonia in critically ill infants and children. Pediatr Crit Care Med. 2005; 6(3):s9-s13

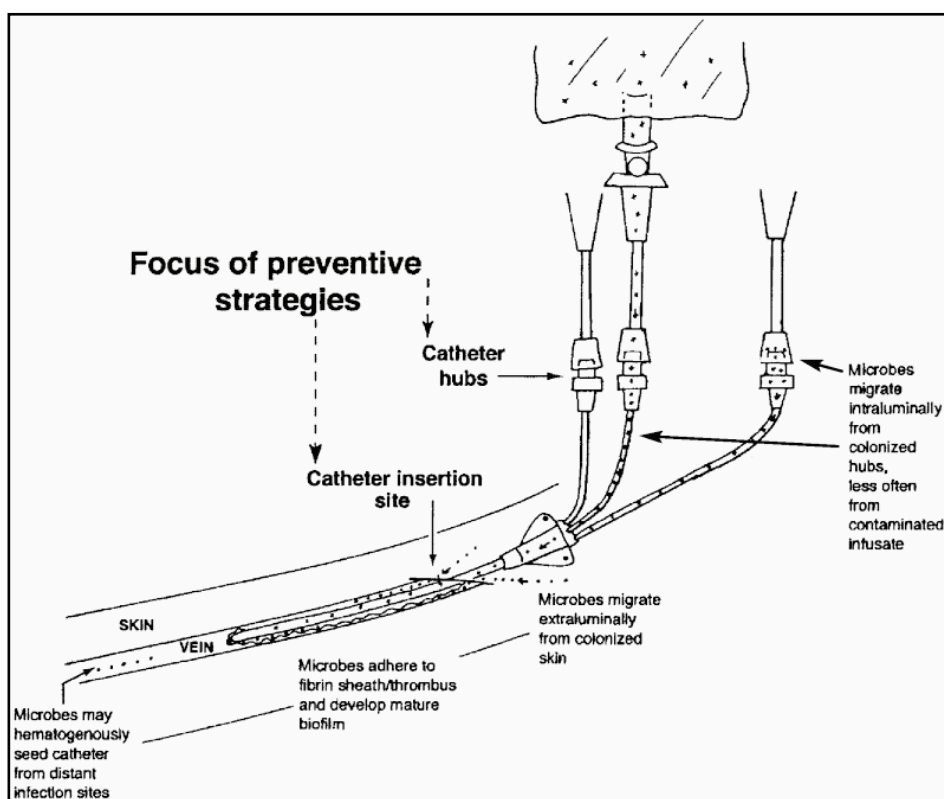
INFECÇÃO RELACIONADA A CATETER

Dr. Flávio Roberto Nogueira de Sá

As infecções relacionadas a cateteres venosos são uma causa importante de morbidade e mortalidade hospitalar. As infecções podem ser adquiridas de duas maneiras:

- 1) colonização extraluminal do cateter, que se origina da pele
- 2) colonização intraluminal da conexão e do lúmen do cateter.

Vias de contaminação de cateteres venosos



Os agentes mais importantes são staphylococos coagulase negativos, *Staphylococcus aureus*, bacilos gram negativos e *Candida albicans*.

Agentes etiológicos

Staphylococcus coagulase negativo 37 %
<i>Staphylococcus aureus</i> 13 %
Bacilo Gram negativos 14 %
Enterococo 13 %
Candida (albicans e não albicans) 8 %

Definições:

- Colonização do cateter: crescimento significativo de um microrganismo em cultura quantitativa ou semiquantitativa de ponta de cateter, ou de seu segmento
- Infecção de sítio de saída: exsudato do sítio de saída do cateter revela crescimento de microrganismo, ou presença de sinais inflamatórios até 2 cm do sítio de saída; pode ter febre ou não, e estar associada à infecção de corrente sanguínea ou não.
- Infecção do túnel: infecção do trajeto subcutâneo de cateter tunelizado, além de 2 cm da saída do cateter, associada a infecção de corrente sanguínea ou não.
- Infecção de corrente sanguínea relacionada ao cateter:
 - Presença de bacteremia ou fungemia em paciente com cateter e hemocultura (HMC) periférica positiva, manifestação clínica de infecção (febre, tremores, hipotensão) e sem outro foco de infecção, mais um dos seguintes:
 1. 15 UFC na cultura semiquantitativa do cateter (ou 100 na quantitativa) e o mesmo agente na HMC periférica
 2. HMC quantitativa central:perif $\geq$ 5:1, colhidas simultaneamente
 3. Tempo de positividade da HMC central 2 horas antes da periférica, quando são colhidas simultaneamente.

No tratamento devemos considerar:

- Tipo de cateter
- Antibiótico empírico inicialmente
- Quadro clínico
- Gravidade
- Doença de base
- Agente provavelmente envolvido

Tratamento (ver figura 1 e 2)

- Culturas do cateter devem ser realizadas somente quando infecção relacionada ao cateter for suspeitada (semi quantitativa ou quantitativa).

- Na suspeita colher cultura do cateter e periférica, preferencialmente quantitativa, ou qualitativa pareada para avaliar o tempo de positividade.
- Pacientes com febre + doença leve/moderada → não retirar cateter de rotina (70 % sem infecção).
- Se infecção local (hiperemia, pus) ou doença grave ou sepsis → retirar cateter; se trocar por fio guia e resultar colonização significativa → retirar cateter e repuncionar em outro sítio
- Em alguns pacientes sem infecção de corrente sanguínea persistente, ou se o agente for *Stafilo coag. neg.*, e se não houver complicação local ou metastática, o cateter pode ser mantido.
- Infecções por *Stafilo aureus* podem complicar com endocardite (em até 23% dos casos em adultos, diagnóstico por eco transesofágico)
 - Tratamento inicial é geralmente empírico, cobrindo *Stafilo aureus* e coagulase neg (oxa ou vanco); em pacientes graves ou imunodeprimidos devem ser cobertos Gram neg., incluindo *Pseudomonas aeruginosa*; fungos devem ser cobertos caso haja suspeita. (anfotericina ou fluconazol)
 - Tratar por 10 a 14 dias nos casos não complicados, inicialmente EV e depois VO (cipro, bactrim, linezolid).

Tratamento com lock de antibiótico

A falha no tratamento das infecções relacionadas a cateteres, quando os mesmos não são retirados, ocorre porquê as bactérias formam um biofilme na parede do cateter, sendo necessárias concentrações 100 a 1000 vezes maiores para matar essas bactérias. Uma solução potencial é o preenchimento do cateter com altas concentrações de antibióticos, deixando-os agir por horas ou dias, o chamado “lock” de antibiótico. Estão indicados especialmente para cateteres tunelizados (de custo maior e de técnica mais difícil de inserção), geralmente por 2 semanas e podem ser usados com ou sem antibiótico sistêmico associado. O antibiótico fica no cateter durante o não uso do cateter (horas). Salva até 82 % dos cateteres tunelizados, com dose de antibiótico de 1 – 5 mg/ml. Ocorre falha em 70 % dos casos de infecção causada por *Candida*.

Particularidades no paciente pediátrico

- Maiores taxas de infecção que adultos

- no período neonatal Stafilo coag. neg mais prevalente (até 51% das infecções)
- cultura periférica geralmente não colhida
- instalação e troca de cateter mais dificultosa
- tendência a manter cateter
- “lock therapy” como alternativa

Prevenção:

Instalação com técnica asséptica (gorro, máscara, avental estéril, campos e luvas estéreis)

Manipulação por enfermagem experiente

Acesso por via subclávia infecta menos, em adultos

Cateteres de poliuretano ou Teflon com menos infecção que PVC

Para instalar acesso venoso periférico lavar mãos com produto a base de álcool ou sabão antibacteriano; não necessita luvas estéreis

Para instalação de cateteres realizar antissepsia da pele com clorexidine aquoso 2% (melhor) ou povidine iodine (mais usado)

Curativo com gaze ou com material transparente, semipermeável: sem diferença em relação a infecção

Cateteres impregnados com antimicrobianos têm menos infecção, em adultos

Troca de buretas/equipos a cada 72 horas

Quanto maior o número de lúmens no cateter maior a chance de infecção

Retirar o cateter assim que não for mais necessário

Em adultos, acesso periférico deve ser trocado a cada 72 horas; em pediatria não

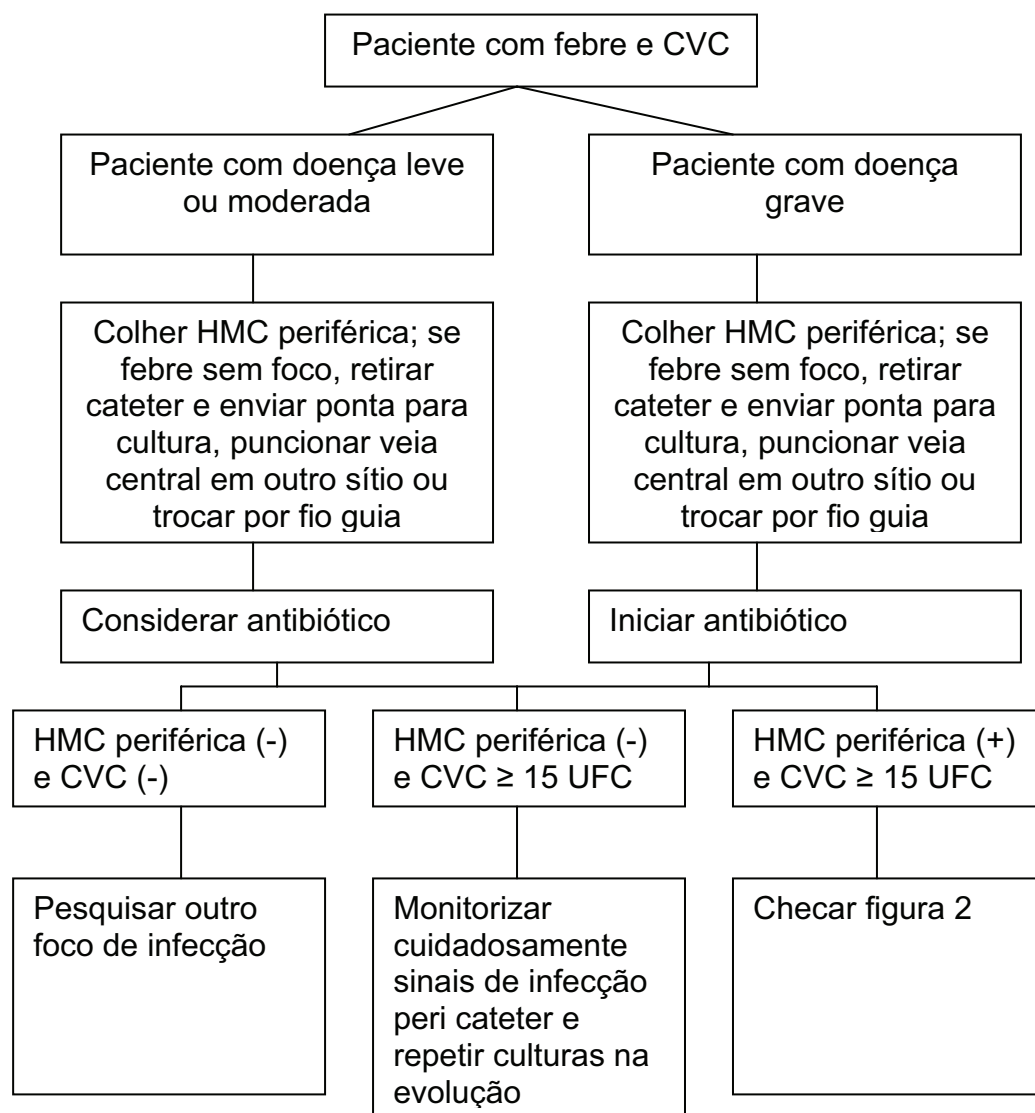


Figura 1 – Conduta frente a paciente com suspeita de infecção relacionada a cateter

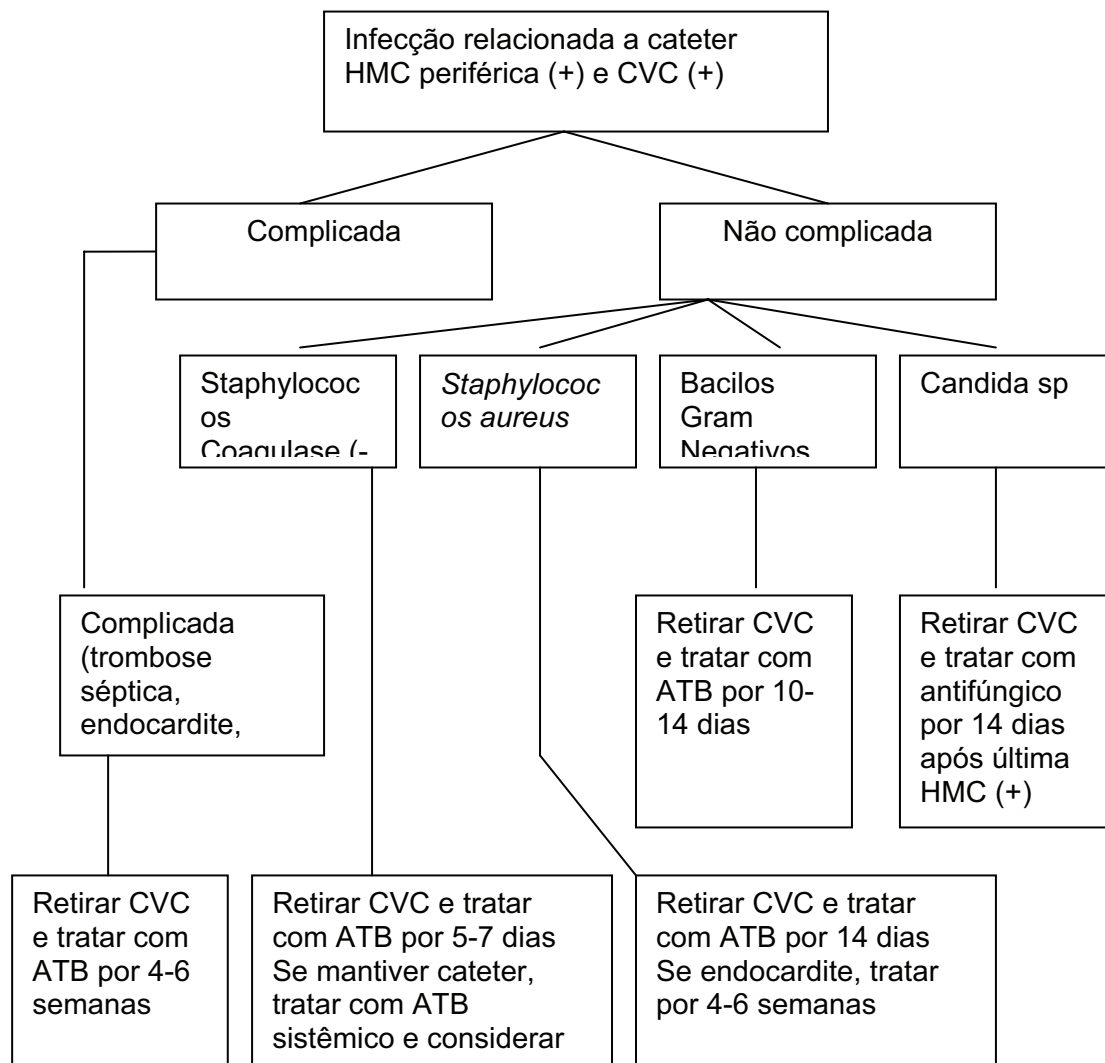


Figura 2 – Conduta frente a paciente com infecção relacionada a cateter

Bibliografia:

1. Guidelines for the management of intravascular catheter related infections. Clinical Infectious diseases 2001;32: 1249-72
2. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Morbidity and mortality weekly report. August 9, 2002, vol 51, No rr-10

Stephen Playfor
Ian Jenkins
Carolyne Boyles
Imti Choonara
Gerald Davies
Tim Haywood
Gillian Hinson
Anton Mayer
Neil Morton
Tanya Ralph
Andrew Wolf
United Kingdom
Paediatric Intensive Care Society
Sedation
Analgesia and Neuromuscular
Blockade Working Group

Consensus guidelines on sedation and analgesia in critically ill children

Received: 23 February 2005
Accepted: 12 April 2006
Published online: 13 May 2006
© Springer-Verlag 2006

Conflict of interest: none.

Financial support received: none.

This article is discussed in the editorial
available at: <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-006-0191-9>

S. Playfor (✉) · I. Jenkins · C. Boyles ·
I. Choonara · G. Davies · T. Haywood ·
G. Hinson · A. Mayer · N. Morton ·
T. Ralph · A. Wolf · United Kingdom
Paediatric Intensive Care Society Sedation ·
Analgesia and Neuromuscular
Blockade Working Group
Royal Manchester Children's Hospital,
Paediatric Intensive Care Unit,
Hospital Road, M27 4HA Manchester, UK
e-mail: stephen.playfor@cmmc.nhs.uk
Tel.: +44-161-7272978
Fax: +44-161-7272198

Abstract *Objective:* The United Kingdom Paediatric Intensive Care Society Sedation, Analgesia and Neuromuscular Blockade Working Group is a multi-disciplinary expert panel created to produce consensus guidelines on sedation and analgesia in critically ill children and forward knowledge in these areas. Sedation and analgesia are recognised as important areas of critical care practice and adult clinical practice guidelines in these fields remain amongst the most popular of those produced by the Society of Critical Care Medicine. However, similar clinical practice guidelines have not previously been produced for the critically ill paediatric patient. *Design:* A modified Delphi technique was used to allow the Working Group to anonymously consider draft recommendations in three Delphi rounds with predetermined levels of agreement. This process was supported by a total of four consensus conferences. Once consensus had

been reached, a systematic review of the available literature was carried out. *Outcome:* A set of consensus guidelines was produced including 20 key recommendations, 10 relating to the provision of analgesia and 10 relating to the sedation of critically ill children. An evaluation of the existing literature supporting these recommendations is provided. *Conclusions:* Multi-disciplinary consensus guidelines for maintenance sedation and analgesia in critically ill children have been successfully produced and are supported by levels of evidence (excluding sedation and analgesia for procedures and excluding neonates). The working group has highlighted the paucity of high-quality evidence in these important clinical areas and this emphasises the need for further randomised clinical trials in this area.

Keywords Paediatric intensive care · morphine · fentanyl · midazolam · propofol · withdrawal · comfort

Introduction

Effective analgesia and sedation involves caring for both the physical and psychological comfort of critically ill patients. Clinical practice guidelines have been available for adult patients from the Society of Critical Care Medicine

and the American College of Critical Care Medicine since 1995 [1]. These have recently been updated in association with the American Society of Health-System Pharmacists [2] and remain amongst the most popular of those produced by the Society of Critical Care Medicine. However, such clinical practice guidelines have not been pub-

lished in the field of paediatric critical care, an area where there is considerable uncertainty and variation in practice. One of the reasons for this is the paucity of prospective randomised trials in the area of analgesia and sedation in critically ill children. When attempting to create clinical practice guidelines in areas where the published evidence is weak, a widely used procedure is to employ a modification of the Delphi technique to obtain consensus among a group of experts and then to support their conclusions with a critical review of the available literature.

The United Kingdom Paediatric Intensive Care Society's Sedation, Analgesia and Neuromuscular Blockade Working Group is a multi-disciplinary group established under the auspices of the United Kingdom Paediatric Intensive Care Society with the aim of forwarding knowledge in these areas. The Working Group was made up of 13 UK paediatric intensive care unit (PICU) personnel including physicians, pharmacists and nursing staff. The consensus guidelines produced as a result by the group (summarised in the Appendix) refer exclusively to the practice of maintenance sedation and analgesia in the PICU. Sedation for procedures is not addressed, nor is neonatal intensive care.

Methods

A modified Delphi technique was used to develop a consensus – a well-established process which follows a series of predefined steps beginning with the formation of a panel

of experts. A series of recommendations was drafted at an initial consensus conference and sent to all participants who had the opportunity to indicate their agreement on a linear nine-point scale anchored at each end by 'Score 1: Disagree strongly' and 'Score 9: Agree strongly'. Opportunity was provided for participants to add comments in order to correct areas of ambiguity or suggestions for improvement. Responses were anonymously posted back to the co-ordinator. Consensus agreement was predefined as 90% agreement amongst the group (scores of 7, 8 or 9 on the linear scale) once the two most extreme responses for agreement/disagreement had been excluded. Draft recommendations that did not achieve consensus on this first round were rewritten in the light of any suggestions received and recirculated amongst the group with feedback of the group scores to allow individuals to see how their opinion compared to the rest of the panel. This process was repeated for a pre-determined maximum of three rounds after which any outstanding recommendations would be classed as not achieving consensus. Rewriting of recommendations was undertaken in a series of three consensus conferences. Advantages of the Delphi technique include the anonymity of participants, preventing the bandwagon or halo effects, in which participants succumb to the opinions of a dominant personality, and that participants have the time to carefully consider their responses.

In addition an extensive search of the available literature was performed for supporting evidence. Relevant published studies were identified through broad searches of the

Table 1 Levels of evidence

Level	Description of evidence
1++	High-quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1+	Well-conducted meta analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias
1–	Meta analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a high risk of bias
2++	High-quality systematic reviews of case-control or cohort or studies High-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias, or chance and a high probability that the relationship is causal
2+	Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding, bias, or chance and a moderate probability that the relationship is causal
2–	Case-control or cohort studies with a high risk of confounding, bias, or chance and a significant probability that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, e.g. case reports, case series
4	Expert opinion

Table 2 Grades of recommendation

Grade	Description of evidence
A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population; or A systematic review of RCTs or a body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
B	A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+
C	A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or extrapolated evidence from studies rated as 2++
D	Evidence level 3 or 4; or extrapolated evidence from studies rated as 2+

Cochrane, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, ProQuest and ZETOC databases. Reference sections of retrieved documents were examined as were abstracts from meetings of relevant UK professional associations. The literature was critically evaluated by two investigators (SP and GH) and ranged in quality from prospective randomised controlled trials to expert opinion. Levels of evidence were assessed (Table 1) and grades of recommendation assigned (Table 2) according to the strength and quality of the scientific evidence using the revised Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) grading system [3].

Results and recommendations

Of the 20 draft recommendations, 14 achieved consensus in the first Delphi round and five of the remainder achieved consensus in the second Delphi round. The only recommendation not to achieve consensus in the second Delphi round was that regarding opioid and benzodiazepine withdrawal syndrome; after rewriting, this item achieved consensus in the third and final Delphi round.

The recommendations of the working group will be presented in the following areas:

1. Non-pharmacological interventions: environmental factors, relaxation, distraction, promotion of sleep and day–night orientation
2. Pain assessment and analgesic management
3. Sedation assessment and sedative agents commonly used in the PICU
4. Withdrawal syndrome assessment, prevention and management

Dosing information and prescribing notes for recommended analgesic and sedative agents are given in Table 3.

1. Non-pharmacological interventions: environmental factors, relaxation, distraction, promotion of sleep and day–night orientation

Sympathetic nursing of critically ill children and careful attention to simple environmental factors enhances comfort and can reduce the need for pharmacological analgesic and sedative agents. Massage and relaxation are techniques frequently employed in the PICU and have been shown to be beneficial in critically ill adults [4, 5, 6]. The viewing of videos has also been shown to reduce the

Table 3 Recommended analgesic and sedative agents

Drug	Dosing information	Notes
Morphine	Intravenous bolus: <60 kg; 100–200 µg/kg/dose > 60 kg; 5–10 mg/dose Intravenous infusion: <60 kg; 10–60 µg/kg/h > 60 kg; 0.8–3mg/h	Consider reduced dose in renal and hepatic impairment Use with caution in asthmatic patients due to potential histamine release Rapid onset
Fentanyl	Intravenous bolus: <60 kg; 1–2 µg/kg/dose > 60 kg; 50–100 µg/dose Intravenous infusion: <60 kg; 4–10 µg/kg/h > 60 kg; 25–100 µg/h	Relatively long elimination half-life
Paracetamol	<60 kg; 10–15 mg/kg/dose, 4 hourly > 60 kg; 650–1000 mg/dose, 4 hourly Max. daily dose: <3 months; 60 mg/kg/day 3 months–12 years; 90 mg/kg/day > 12 years; 4 g/day	Reduce maximum daily doses in neonates Rectal administration produces variable uptake
Ibuprofen	<60 kg; 6–10 mg/kg/dose, 6 hourly > 60 kg; 400–600 mg/dose, 6 hourly Max. daily dose: <60 kg; 40 mg/kg/day > 60 kg; 2.4 g/day	Use with caution in renal disease Potential for gastrointestinal and post-tonsillectomy bleeding with platelet inhibition
Midazolam	Intravenous bolus: <60 kg; 0.1–0.2mg/kg/dose > 60 kg; 5 mg/dose Intravenous infusion: <60 kg; 2–10 µg/kg/min > 60 kg; 5–15 mg/h	Problems with tolerance and withdrawal syndrome Prolonged sedation on discontinuation Hypotension with bolus dosing Consider reduced dose in renal and hepatic impairment Reduced efficacy in infants Avoid sudden discontinuation
Clonidine	Intravenous infusion: 0.1–2 µg/kg/h NG: 1–5 µg/kg/dose 8 hourly	
Chloral hydrate	NG: 25–50 mg/kg/dose 4–6 hourly	Triclofos causes less gastric irritation
Triclofos	Maximum 2 g per dose Max. daily dose: 200 mg/kg/day	Avoid in severe renal and hepatic failure Paradoxical excitement may occur
Promethazine	NG: 1–2 mg/kg/dose 6 hourly Maximum 50 mg per dose	Use with caution in neonates
Alimemazine (trimeprazine)	NG: 2–4 mg/kg/dose 6 hourly Maximum 90 mg per dose	Avoid in renal and hepatic failure

sedation requirements of children undergoing echocardiography [7]. The benefits of music therapy in critically ill adults have been well documented, with decreased anxiety and promotion of relaxation [8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16]. The play specialist has an important role in the PICU, assessing children and introducing individualised distraction therapy using music, relaxation techniques, bubble tubes and fibre-optic lights. Communication, continual reorientation, reassurance and the presence of relatives at the bedside can allay anxiety, whilst environmental factors such as special mattresses, noise reduction, and attention to fluids and feeding may all improve comfort, as these factors are frequently raised by PICU survivors as negative recollections [17]. It is important to maintain patient dignity and respect any cultural differences that may exist. Maintaining a daily schedule is helpful in reducing patient disorientation, together with the use of clocks, calendars and lighting changes to maintain day–night orientation.

Noise is one of the most common environmental complaints of both children and adults who can remember details of critical care admissions [17, 18] and is one of the major contributors to sleep disruption in the critically ill [19, 20]. Environmental noise in critical care units ranges from 60 dB to 84 dB [21], with the World Health Organisation defining 55 dB as serious annoyance and the US Environmental Protection Agency recommending that hospital noise levels should not exceed 45 dB during the day and 35 dB at night [22]. Increasing evidence demonstrates the importance of normalising the pattern of sleep in the critically ill. Even modest periods of sleep deprivation can have a significant effect on pulmonary function, and may also be detrimental to protein synthesis, healing and the function of the immune system [23, 24, 25, 26, 27].

Recommendations

Any correctable environmental and physical factors causing discomfort should be addressed alongside the introduction of pharmacological agents. (grade of recommendation = D)

A normal pattern of sleep should be encouraged. Attention should be paid to lighting, environmental noise and temporal orientation of patients. (grade of recommendation = D)

2. Pain assessment and analgesic management

The most widely used definition of pain is an ‘unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such damage’ [28]. For the purposes of this document, analgesia is defined as the blunting or eradication of the sensa-

tion of pain or other noxious stimuli. Adequate analgesia should be provided to all critically ill children regardless of their need for sedation. The relief of pain is a basic human right: all patients have the right to appropriate assessment and management of their pain, and human dignity requires that treatable pain is relieved. Leaving aside our ethical obligation to relieve pain, unrelieved pain has adverse physical and psychological consequences evoking a stress response characterised by tachycardia, hypercoagulability, immunosuppression and a persistent catabolic state [29, 30, 31]. Pain may also contribute to pulmonary complications in postoperative patients through reduced movement of the chest wall and diaphragm [32, 33]. Despite the importance of relieving pain, a recent study showed that 44% of children who remembered details of a PICU admission remembered being in pain [17].

Local anaesthetics are widely used in children for the short-term relief of painful procedures by subcutaneous or topical administration. Regional techniques can be used to provide epidural anaesthesia and peripheral nerve blocks, and these techniques are being used more frequently in the critical care environment [34, 35, 36].

Non-sedated children aged 7 years and older, but occasionally down to as young as 5 years, can have the cognitive ability to use patient-controlled analgesia (PCA) and patient-controlled epidural analgesia devices in order to provide satisfactory analgesia without serious toxicity or side effects [37, 38, 39]. These devices can also be used to facilitate parent- and/or nurse-controlled analgesia [40].

Preventing pain is felt to be more effective than treating established pain. When patients are administered drugs on an “as needed” basis, they may receive less than the prescribed dose and often experience significant delays in receiving treatment. For background pain, analgesics should therefore be administered by continuous infusion or on a planned intermittent basis, with additional boluses being given as required for breakthrough pain or prior to painful procedures.

Recommendations

All critically ill children have the right to adequate relief of their pain. (grade of recommendation = D)

Local and regional anaesthetic techniques should be considered. (grade of recommendation = D)

A patient controlled analgesia (PCA) device may be useful in older children. (grade of recommendation = D)

Pain assessment

Pain is a subjective experience, and in the absence of a clear reason to doubt them, a patient’s reporting of their pain is the single most reliable indicator of pain and must be considered the standard to guide analgesic

therapy. Whilst pain-related behaviours and physiological indicators of pain are neither sensitive nor specific to pain, their presence should be routinely documented, especially in those unable to communicate normally.

In neonates, infants and children under 3 years of age, behavioural observational scales are the primary tools available for pain assessment. Such scales frequently utilise facial expression, motor responses and physiological indices to assess pain [41, 42, 43]. Pain assessment in these age groups is a major challenge to health care professionals and, as in all cases where communication is impaired, one should be mindful of pathophysiological states and therapeutic interventions that are known to be painful, and integrate reports of pain from the patient's family and other care-givers.

In patients between 3 and 8 years of age, self-reporting techniques such as 'faces scales' using either photographs or drawings of faces, may be used [44, 45, 46, 47], although their application in the critical care environment is often difficult and largely unvalidated. Above the age of 8 years, competent children can usually use unidimensional tools, such as the verbal rating scale, visual analogue scale (VAS) and numeric rating scale (NRS) in the same way as adult patients. The NRS is a 0 to 10 scale where the patient chooses a number that describes their pain, with 10 representing the worst possible pain. The NRS has been validated against the VAS and, because it can be completed by either writing or speaking, has potential advantages in critically ill patients. A therapeutic plan for analgesia should routinely be established for each patient and regularly reviewed as their clinical condition changes.

Recommendations

Pain assessment should be performed regularly by using a scale appropriate to the age of the patient and routinely documented. The level of pain reported by the patient must be considered the current standard of analgesia. (grade of recommendation = C)

Patients who cannot communicate should be assessed for the presence of pain-related behaviours and physiological indicators of pain. (grade of recommendation = D)

A therapeutic plan for analgesia should be established for each patient and regularly reviewed. (grade of recommendation = D)

Recommended analgesic agents

The pharmacokinetics and pharmacodynamics of analgesic agents alter with age: Whilst neonates may have reduced clearance of many agents because of hepatic enzyme system immaturity, children between 2 and

6 years of age may have greater weight-indexed clearance of many agents than adults due to their higher relative liver mass [48].

Recommended pharmacological agents for analgesia include opioids for the relief of severe pain, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for moderately severe pain, and paracetamol for mild to moderate pain.

Opioids

Opioids mediate analgesia by interacting at a variety of central and peripheral opioid receptors, most importantly μ - and κ -receptors. It is thought that interaction at other receptors may contribute to the generation of adverse effects. Morphine and fentanyl are the two most commonly used opioids in PICUs worldwide for both maintenance and breakthrough analgesia. Remifentanyl is also discussed here as a newer potent opioid with unique properties.

Morphine

Morphine has a relatively long duration of action of around 2 h when administered as a single dose of 0.1 mg/kg, and administration by either continuous infusion or repeated intermittent doses may therefore be considered in the PICU. Morphine has the lowest lipid solubility of all the opioids, which accounts for its slow entry into the brain and subsequent delayed onset of clinical effect. It is also the most widely used of the opioids and relieves visceral, somatic and neuropathic pain with peak analgesic effect occurring 20 min after intravenous administration. Morphine undergoes extensive hepatic and extra-hepatic glucuronidation, and metabolites are excreted primarily in the urine. Metabolism of morphine produces an active metabolite, morphine-6-glucuronide, which may delay drug elimination in renal disease, and the analgesically inactive metabolite morphine-3-glucuronide, which fails to bind to opioid receptors and is considered to be anti-analgesic. Morphine removal from the body is slow and quantitatively different in newborns (who preferentially form more morphine-3-glucuronide) but adjusts toward adult values within the first months of life [49]. Morphine stimulates the release of significant amounts of histamine and inhibits compensatory sympathetic responses. The vasodilation produced by morphine may result in hypotension, particularly with bolus administration. Discontinuation of morphine infusions has been associated with withdrawal phenomena. The signs and symptoms include pupillary dilatation, lacrimation, sweating, goose pimples on the skin, hypertension, pyrexia, vomiting, abdominal pain, diarrhoea, muscle and joint pains and behavioural changes.

Fentanyl

Fentanyl is a synthetic opioid phenylpiperidine with approximately 100 times the analgesic potency of morphine. It is highly lipid soluble, which accounts for its rapid onset of action. Fentanyl causes less histamine release than morphine, and as such is associated with a reduced incidence of hypotension. However, fentanyl can reduce cardiac output by decreasing heart rate which is an advantage in cardiovascular conditions where ablation of the stress and/or pressor response is desirable. When given intravenously fentanyl has a relatively short half-life of 30–60 min because of rapid redistribution to peripheral compartments. With prolonged administration there is accumulation in these peripheral compartments, which increases the context sensitive half time and tolerance may rapidly develop [50, 51, 52]. Metabolism occurs almost exclusively in the liver, with very little unchanged drug excreted in the urine. Clearance is therefore profoundly affected by hepatic blood flow. Fentanyl has no active metabolites and does not cross-react in patients with morphine allergy.

Remifentanyl

Remifentanyl is a synthetic opioid, a phenylpiperidine derivative that acts as a pure μ -receptor agonist, equipotent to fentanyl. It has cardiorespiratory effects similar to other opioids. Remifentanyl's half-life is short (3 min) in all age groups as it is metabolised by plasma and tissue esterases and has a very small volume of distribution. The effects of remifentanyl therefore dissipate rapidly even after prolonged infusion, giving it a short, context-sensitive half-time [53]. Remifentanyl has been used to provide ongoing analgesia in the PICU [54] although prolonged use of this agent is associated with the rapid development of tolerance and relatively high cost. It may have more potential for procedural analgesia in critical care, given its rapid onset and offset times and effective blunting of airway reflexes. Respiratory and cardiovascular depressant effects must be anticipated in this setting.

Recommendations

Continuous intravenous infusions of morphine or fentanyl are recommended for the relief of severe pain. (grade of recommendation = C)

NSAIDs and paracetamol

NSAIDs provide analgesia via the nonselective, competitive inhibition of cyclooxygenase (COX), a critical enzyme in the inflammatory cascade. Whilst the administration of

NSAIDs may reduce opioid requirements in adult and paediatric post-surgical pain by 15–30% [55], the analgesic benefit of NSAIDs has not been systematically studied in critically ill children. Paracetamol is an analgesic used to treat mild to moderate pain. In combination with an opioid, paracetamol produces a greater analgesic effect than higher doses of the opioid alone [48] and has an opioid-sparing effect in adults [56].

Recommendations

Non-steroidal anti-inflammatory drugs or paracetamol may be used as adjuncts to opioids in certain patients. (grade of recommendation = D)

3. Sedation assessment and sedative agents commonly used in the PICU

Once adequate analgesia has been provided, additional sedative agents may be required by some critically ill children. In adults, continuous infusions of sedative agents have been associated with prolonged periods of mechanical ventilation [57], and it has been suggested that a routine daily discontinuation of intravenous sedative agents may be of benefit in the adult critical care unit. Kress and colleagues have found that a daily discontinuation of sedative agents is associated with a reduction in duration of mechanical ventilation and duration of intensive care admission [58], without apparent adverse psychological effects [59]. This approach has not been evaluated in critically ill children, where the potential adverse effects include inadvertent self-extubation, adverse cardiovascular effects and possible negative psychological outcomes in survivors. Randolph and colleagues have, however, been able to demonstrate that increased sedative use in the first 24 h of weaning from mechanical ventilation is associated with failure of extubation in infants and children [60].

Surveys of UK and US PICU sedative and analgesic practice have demonstrated a wide range of clinical practice in terms of both the range of pharmacological agents employed and the ways in which they are administered. In adult critical care units, the introduction of clinical guidelines has been associated with a significant drop in the sedative costs per bed day [61, 62, 63].

Recommendations

Adequate analgesia should be provided to all critically ill children regardless of the need for sedation. (grade of recommendation = D)

The use of clinical guidelines for sedation is recommended. (grade of recommendation = C)

Sedation assessment

In order to avoid the potential complications of both excessive and inadequate sedation, it is necessary to regularly assess and document the level of sedation of critically ill children. Whilst PICU staff informally assess the depth of sedation of their patients at every point of contact, the level of sedation should be regularly assessed and documented using a formal sedation assessment scale, wherever possible using a validated scoring system such as the COMFORT scale [64]. The COMFORT scale is a subjective physiological and behavioural scoring system that requires no disturbance of the patient. Eight variables – mean arterial blood pressure, heart rate, muscle tone, facial tension, alertness, calmness/agitation, respiratory behaviour and physical movement – are scored after a 2-min period of observation. Clearly the COMFORT scale cannot be used during the administration of neuromuscular blocking agents. The desired level of sedation for an individual should be identified and frequently reassessed. This desired level will vary according to the underlying pathophysiological process and the need for certain therapeutic, invasive or investigative procedures. Administered doses of sedative agents should be titrated in light of these fluctuating requirements to ensure the desired level of sedation is being provided.

Recommendations

The level of sedation should be regularly assessed and documented using a sedation assessment scale, wherever possible using a validated scoring system such as the COMFORT scale. (grade of recommendation = B)

The desired level of sedation should be identified for each patient and should be regularly reassessed. (grade of recommendation = D)

Doses of sedative agents should be titrated to produce the desired level of sedation. (grade of recommendation = D)

Neurophysiological monitors that may assess sedation depth

Given the difficulties involved in the subjective assessment of sedation during deep sedation or during the administration of neuromuscular blocking agents there are clearly potential benefits in the objective measurement of sedation using neurophysiological techniques such as the bispectral index (BIS) or auditory evoked potentials. Considerable interest exists in the use of electroencephalogram (EEG) analysis tools such as BIS, which uses a digital scale from 100 (completely awake) to 0 (isoelectric EEG).

BIS has been found to reliably differentiate between inadequate and adequate levels of sedation, but appears

to be relatively insensitive for differentiating between adequate and excessive sedation [65]. Comparisons of BIS and COMFORT scale measurements at isolated moments during a prolonged PICU admission are less well correlated, however, and BIS has technical limitations in the critical care environment, where the impact of polypharmacy, electrical interference and variability of physiological parameters is poorly defined [66, 67]. BIS scores may vary between patients at the same subjective level of sedation, particularly at the deeper levels of sedation as defined by the COMFORT scale [68, 69], and it has been suggested that subjective sedation scoring systems may be more reproducible during light sedation [70, 71], where electrical interference due to muscle activity may artificially elevate BIS scores. There is insufficient evidence to support the routine use of the BIS monitor in the PICU [72].

Recommended and commonly used sedative agents in PICU

Benzodiazepines

Benzodiazepines have for many years been used to provide sedation in the PICU. They have specific activity at γ -aminobutyric acid (GABA) receptors, which form part of the major inhibitory system of the central nervous system. The benzodiazepines most commonly used for sedation in the PICU are midazolam, lorazepam and diazepam. Midazolam is an excellent agent for inducing antegrade amnesia without impairing the ability to retrieve previously learned information; an effect which can be achieved even when sedation is minimally evident [73]. The amnesic effects of midazolam probably play an important role in the low levels of unpleasant experiences recalled by survivors of PICU treated with this agent [17]. Midazolam is a water-based acidic preparation; at plasma pH, it converts into an un-ionised form that crosses the blood–brain barrier rapidly. It has the shortest elimination half-life of the benzodiazepine group. Following a single bolus intravenous injection in healthy adult patients, the time to peak sedation is 5–10 min with a duration of action of 30–120 min. When given by continuous intravenous infusion the duration of action is significantly longer, and if midazolam is given for more than a week, sedation may last for 48 h following discontinuation.

Midazolam is metabolised by hydroxylation to 1-hydroxymidazolam and 1,4-dihydroxymidazolam by cytochrome P450 isoenzyme 3A4, and is then glucuronidated [74]. In patients with renal insufficiency prolonged sedative effects may be caused by the accumulation of the active metabolite, α -hydroxymidazolam [75], whilst a reduction in cytochrome P450 isoenzyme 3A4 availability as a result of the inflammatory response, drugs or hypoxia may account for the failure of some critically ill patients to metabolise midazolam [76]. Substrate

competition may also occur leading to prolonged sedation following the co-administration of certain pharmacological agents, including erythromycin [77]. Midazolam is by no means an ideal sedative agent and the main adverse events associated with its use are tolerance, dependence and withdrawal following subsequent discontinuation. Hypotension may occur and is most likely with bolus administration, particularly in the setting of hypovolaemia. There is also evidence of reduced sedative efficacy in younger children [78].

Recommendation

Midazolam is the recommended agent for the majority of critically ill children requiring intravenous sedation. It should be given by continuous infusion. (grade of recommendation = C)

Clonidine

Clonidine is being used with increasing frequency as a first-line agent to provide sedation in UK PICUs [79]. The α -adrenoreceptor agonists produce sedation without causing respiratory depression, and exert anxiolytic effects that are comparable with those of benzodiazepines [80]. They reduce the requirement for other sedative agents and improve haemodynamic and sympathoadrenal stability. They also have analgesic properties, which are probably mediated through the prevention of substance P release. Adverse effects associated with the use of clonidine include bradycardia and hypotension. Withdrawal of clonidine after prolonged administration has been associated with hypertension and seizures, and abrupt discontinuation should be avoided.

Recommendation

Clonidine given by continuous intravenous infusion may be used as an alternative sedative agent to midazolam. (grade of recommendation = D)

Enteral sedative agents

Where the enteral route is available, enteral sedatives such as the hypnotic agents chloral hydrate or triclofos sodium, and sedating antihistamines such as promethazine or alimemazine (trimeprazine), can be introduced. Chloral hydrate and promethazine have been shown to be more effective than intravenous midazolam in providing maintenance sedation in critically ill children [81].

Chloral hydrate is rapidly absorbed from the gastrointestinal tract and is converted to the active metabolite

trichloroethanol. The drug starts to act within 15–60 min, being metabolised in the liver and other tissues and excreted in the urine and bile. Duration of action is 60–120 min but may be prolonged in renal or hepatic disease. Gastrointestinal irritation is the most commonly reported adverse effect. Triclofos sodium is believed to cause fewer gastrointestinal disturbances than chloral hydrate.

Recommendation

Early use of enteral sedative agents is recommended. (grade of recommendation = B)

Propofol

Propofol has never been licensed for the provision of sedation in critically ill children. The longer-term administration of propofol by continuous infusion has been associated with the recently identified propofol infusion syndrome, a rare but frequently fatal complication characterised by acidosis, bradyarrhythmia and rhabdomyolysis that has been reported in at least 21 children and 14 adults [82]. It has recently been demonstrated that transient elevations in malonylcarnitine and C5-acylcarnitine occur during propofol infusion syndrome, suggesting that propofol impairs fatty acid oxidation and mitochondrial activity at the subcellular level [83].

After early reports of adverse events the manufacturers of propofol cautioned against the use of propofol in children in 1991. Parke and colleagues went on to report the deaths of five children aged 6 years and under who died as a result of increasing metabolic acidosis, bradycardia and progressive myocardial failure following the administration of infusions of propofol [84]. Warnings were reinforced by Astra-Zeneca in March 2001 in a letter to healthcare providers detailing a prospective study apparently demonstrating an increased mortality in PICU patients sedated with propofol. The UK Committee on Safety of Medicines subsequently published a categorical statement that propofol was contraindicated for the sedation of children aged 16 years and below [85]. Long-term sedation of children with propofol cannot be supported.

Recommendation

Propofol should not be used to provide continuous sedation in critically ill children. (grade of recommendation = C)

4. Withdrawal syndrome assessment, prevention and management

Withdrawal syndrome may occur following the discontinuation of sedative agents, particularly benzodiazepines and opioids, and is thought to be related to the total drug doses received. The incidence of midazolam withdrawal syndrome has been estimated at between 17% and 30% [86, 87]. Fonsmark and colleagues have suggested that a total dose of midazolam of >60 mg/kg is significantly associated with the occurrence of withdrawal syndrome [87], whilst Katz found that a total fentanyl dose of >1.5 mg/kg was associated with a greater than 50% chance of the development of withdrawal syndrome [51]. This study also found that the duration of fentanyl infusions was significantly greater in those infants with than in those infants without withdrawal syndrome; a duration of infusion of greater than 9 days was 100% predictive of withdrawal syndrome. Features of withdrawal syndrome usually occur within a few hours of stopping the drug in question and can include central nervous system manifestations (agitation, seizures, arterial desaturation, hallucinations and psychosis) and autonomic features (vomiting, tachycardia, hypertension and fever). Withdrawal syndrome is frequently under-recognised and under-treated as it can mimic other conditions, most commonly neurological, in the critically ill child. Assessment of withdrawal syndrome is hampered by the lack of a validated PICU assessment system: many institutions use modified scoring systems developed from those used to assess neonatal abstinence syndrome, such as that developed by Finnegan [88], and Green's Neonatal Narcotic Withdrawal Index [89].

Although tolerance, physical dependence and subsequent withdrawal syndrome can be anticipated when patients have been administered high doses or prolonged infusions of opioids and sedative agents, the exact cellular mechanisms responsible for their development remain poorly defined. It has been suggested that the key mechanism may not be a decrease in agent-specific cell surface receptors or binding affinity, but rather alterations in the interactions between such receptors, regulatory G proteins, and intracellular enzyme systems such as phospholipase and adenylate cyclase [90]. There is evidence that the noradrenergic system is involved in the expression of the somatic symptoms of opiate withdrawal [91]. There is little evidence upon which to make recommendations regarding the prevention, assessment and management of withdrawal syndrome in critically ill children. Strategies to reduce the incidence of withdrawal syndrome begin by making efforts to reduce the total doses of benzodiazepines and opioids administered by using sedation and pain-scoring systems and through the application of non-pharmacological interventions already described, such as noise control, relaxation, and promotion of sleep. Adult sedative and analgesic guidelines recommend the routine tapering

of sedative agents and opioids in high-risk patients to minimise the risk of developing features of withdrawal syndrome [2] and it is standard practice in many units to taper doses off by daily increments of 5–10% of the initial dose [92]. There is, however, little evidence to support this practice in the PICU. Other approaches include the planned substitution of one class of agent for another, “drug holidays”, the introduction of long-acting preparations of parenteral agents such as lorazepam or clonidine, the introduction of enteral agents such as diazepam, clonidine, methadone or modified-release oral morphine preparations, and the use of novel delivery routes such as the subcutaneous and transdermal administration of fentanyl [93]. It should also be remembered that less commonly used agents such as clonidine and barbiturates have also been associated with withdrawal syndrome.

Recommendation

The potential for opioid and benzodiazepine withdrawal syndrome should be considered after 7 days of continuous therapy. When subsequently discontinued, the doses of these agents may need to be routinely tapered. (grade of recommendation = D)

Conclusions

This paper details the consensus guidelines of a multi-disciplinary expert panel on sedation and analgesia in critically ill children. The recommendations were produced according to accepted consensus methodology, and consensus was achieved within the group on all points. It should be noted, however, that the quality of evidence available in the literature to support these recommendations is poor. There is little evidence to guide PICU staff with the common clinical problems of tolerance, withdrawal, and the patient who requires long-term sedation, or who is difficult to sedate appropriately with standard agents. One of the outcomes of this guideline development process has been to focus research efforts on areas where the current literature is weakest. Further research efforts of the United Kingdom Paediatric Intensive Care Society Sedation, Analgesia and Neuromuscular Blockade Working Group will address prevention, assessment and management of withdrawal syndrome and the role of ‘novel’ agents such as clonidine and volatile agents.

Appendix: Summary of recommendations

1. All critically ill children have the right to adequate relief of their pain. (grade of recommendation = D)

2. Any correctable environmental and physical factors causing discomfort should be addressed alongside the introduction of pharmacological agents. (grade of recommendation = D)
3. A normal pattern of sleep should be encouraged. Attention should be paid to lighting, environmental noise and temporal orientation of patients. (grade of recommendation = D)
4. Pain assessment should be performed regularly by using a scale appropriate to the age of the patient and routinely documented. The level of pain reported by the patient must be considered the current standard of analgesia. (grade of recommendation = C)
5. Patients who cannot communicate should be assessed for the presence of pain-related behaviours and physiological indicators of pain. (grade of recommendation = D)
6. A therapeutic plan for analgesia should be established for each patient and regularly reviewed. (grade of recommendation = D)
7. Continuous intravenous infusions of morphine or fentanyl are recommended for relief of severe pain. (grade of recommendation = C)
8. Non-steroidal anti-inflammatory drugs or paracetamol may be used as adjuncts to opioids in certain patients. (grade of recommendation = D)
9. Local and regional anaesthetic techniques should be considered. (grade of recommendation = D)
10. A patient controlled analgesia (PCA) device may be useful in older children. (grade of recommendation = D)
11. Adequate analgesia should be provided to all critically ill children regardless of the need for sedation. (grade of recommendation = D)
12. The level of sedation should be regularly assessed and documented using a sedation assessment scale, wherever possible using a validated scoring system such as the COMFORT scale. (grade of recommendation = B)
13. The desired level of sedation should be identified for each patient and should be regularly reassessed. (grade of recommendation = D)
14. Doses of sedative agents should be titrated to produce the desired level of sedation. (grade of recommendation = D)
15. Midazolam is the recommended agent for the majority of critically ill children requiring intravenous sedation. It should be given by continuous infusion. (grade of recommendation = C)
16. Clonidine given by continuous intravenous infusion may be used as an alternative sedative agent to midazolam. (grade of recommendation = D)
17. Propofol should not be used to provide continuous sedation in critically ill children. (grade of recommendation = C)
18. Early use of enteral sedative agents is recommended. (grade of recommendation = B)
19. The use of clinical guidelines for sedation is recommended. (grade of recommendation = C)
20. The potential for opioid and benzodiazepine withdrawal syndrome should be considered after 7 days of continuous therapy. When subsequently discontinued, the doses of these agents may need to be routinely tapered. (grade of recommendation = D)

References

1. Shapiro BA, Warren J, Egol AB, Greenbaum DM, Jacobi J, Nasraway SA, Schein RM, Spevetz A, Stone JR (1995) Practice parameters for intravenous analgesia and sedation for adult patients in the intensive care unit: an executive summary. *Crit Care Med* 23:1596–1600
2. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, Riker RR, Fontaine D, Wittbrodt ET, Chalfin DB, Masica MF, Bjerke HS, Coplin WM, Crippen DW, Fuchs BD, Kelleher RM, Marik PE, Nasraway SA Jr, Murray MJ, Peruzzi WT, Lumb PD; Task Force of the American College of Critical Care Medicine (ACCM) of the Society of Critical Care Medicine (SCCM), American Society of Health-System Pharmacists (ASHP), American College of Chest Physicians (2002) Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med* 30:119–141
3. Harbour R, Miller J (2001) A new system for grading recommendations in evidence based guidelines *BMJ* 323:334–336
4. Griffin JP, Myers S, Kopelke C, Walker D (1988) The effects of progressive muscular relaxation on subjectively reported disturbance due to hospital noise. *Behav Med* 14:37–42
5. Labyak SE, Metzger BL (1997) The effects of effleurage backrub on the physiological components of relaxation: a meta-analysis. *Nurs Res* 46:59–62
6. Richards KC (1998) Effect of a back massage and relaxation intervention on sleep in critically ill patients. *Am J Crit Care* 7:288–299
7. Stevenson JG, French JW, Tenckhoff L, Maeda H, Wright S, Zamberlin K (1990) Video viewing as an alternative to sedation for young subjects who have cardiac ultrasound examinations. *J Am Soc Echocardiogr* 3:488–490
8. Koch ME, Kain ZN, Ayoub C, Rosenbaum SH (1998) The sedative and analgesic sparing effects of music. *Anesthesiology* 89:300–306
9. Bullock EA, Shaddy RE (1993) Relaxation and imagery techniques without sedation during right ventricular endomyocardial biopsy in pediatric heart transplant patients. *J Heart Lung Transplant* 12:59–62
10. Guzzetta CE (1989) Effects of relaxation and music therapy on patients in a coronary care unit with presumptive myocardial infarction. *Heart Lung* 18:609–616
11. Updike P (1990) Music therapy results for ICU patients. *Dimens Crit Care Nurs* 9:39–45
12. Bolwerk CA (1990) Effects of relaxing music on state anxiety in myocardial infarction patients. *Crit Care Nurs Q* 13:63–72

13. Zimmerman L, Nieveen J, Barnason S, Schmaderer M (1996) The effects of music interventions on postoperative pain and sleep in coronary artery bypass graft (CABG) patients. *Sch Inq Nurs Pract* 10:153–170
14. Byers JF, Smyth KA (1997) Effect of a music intervention on noise annoyance, heart rate, and blood pressure in cardiac surgery patients. *Am J Crit Care* 6:183–191
15. Chan L (1998) Effectiveness of a music therapy intervention on relaxation and anxiety for patients receiving ventilatory assistance. *Heart Lung* 27:169–176
16. White JM (1999) Effects of relaxing music on cardiac autonomic balance and anxiety after acute myocardial infarction. *Am J Crit Care*; 8:220–230
17. Playfor SD, Thomas DA, Choonara I (2000) Recall following Paediatric Intensive Care. *Arch Dis Child*; 83:445–448
18. Stein-Parbury J, McKinley S (2000) Patients' experiences of being in an intensive care unit: A select literature review. *Am J Crit Care*; 9:20–27
19. Meyer TJ, Eveloff SE, Bauer MS, Schwartz WA, Hill NS, Millman RP (1994) Adverse environmental conditions in the respiratory and medical ICU settings. *Chest*; 105:1211–1216
20. Aaron JN, Carlisle CC, Carskadon MA, Meyer TJ, Hill NS, Millman RP (1996) Environmental noise as a cause of sleep disruption in an intermediate respiratory care unit. *Sleep* 19:707–710
21. Freedman NS, Kotzer N, Schwab RJ (1999) Patient perception of sleep quality and etiology of sleep disruption in the intensive care unit. *Am J Resp Crit Care Med* 159:1155–1162
22. Agency UEP. 1974. Information on levels of environmental noise requisite to protect public health and welfare with an adequate margin of safety. US Government Printing Office, Washington, DC.
23. Chen HI, Tang YR (1989) Sleep loss impairs inspiratory muscle endurance. *Am Rev Respir Dis* 140:907–909
24. Schiffman PL, Trontell MC, Mazar MF, Edelman NH (1983) Sleep deprivation decreases ventilatory response to CO₂ but not load compensation. *Chest*; 84:695–698
25. Krachman SL, D'Alonzo GE, Criner GJ (1995) Sleep in the intensive care unit. *Chest* 107:1713–1720
26. Horne JA (1985) Sleep function, with particular reference to sleep deprivation. *Ann Clin Res* 17:199–208
27. Brown R, Price RJ, King MG, Husband AJ (1989) Interleukin-1 beta and muramyl dipeptide can prevent decreased antibody response associated with sleep deprivation. *Brain Behav Immun* 3:320–330
28. Merskey H, Bugduk N (1994) Classification of chronic pain. Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms. 2nd ed. Seattle, WA: IASP Press.
29. Middleton C (2003) Understanding the physiological effects of unrelieved pain. *Nurs Times* 99:28–31
30. Epstein J, Breslow MJ (1999) The stress response of critical illness. *Crit Care Clin*; 15:17–33
31. Lewis KS, Whipple JK, Michael KA, Quebbeman EJ (1994) Effect of analgesic treatment on the physiological consequences of acute pain. *Am J Hosp Pharm* 51:1539–1554
32. Gust R, Pecher S, Gust A, Hoffmann V, Bohrer H, Martin E (1999) Effect of patient-controlled analgesia on pulmonary complications after coronary artery-bypass grafting. *Crit Care Med* 27:2218–2223
33. Desai PM (1999) Pain management and pulmonary dysfunction. *Crit Care Clin* 15:151–166
34. Clark F, Gilbert HC (2001) Regional analgesia in the intensive care unit. Principles and practice. *Crit Care Clin* 17:943–966
35. Tobias JD (1994) Continuous femoral nerve block to provide analgesia following femur fracture in a paediatric ICU population. *Anaesth Intensive Care* 22:616–618
36. Bosenberg A (2004) Pediatric regional anesthesia update. *Paediatr Anaesth* 14:398–402
37. Birmingham PK, Wheeler M, Suresh S, Dsida RM, Rae BR, Obrecht J, Andreoni VA, Hall SC, Cote CJ (2003) Patient-controlled epidural analgesia in children: can they do it? *Anesth Analg* 96:686–691
38. McDonald AJ, Cooper MG (2001) Patient-controlled analgesia: an appropriate method of pain control in children. *Paediatric Drugs* 3:273–284
39. Beaulieu P (1998) Age and opioid patient-controlled analgesia use. *Anaesthesia* 53:208
40. Monitto CL, Greenberg RS, Kost-Byerly S, Wetzel R, Billett C, Lebet RM, Yaster M (2000) The safety and efficacy of parent/nurse-controlled analgesia in patients less than six years of age. *Anesth Analg* 91:573–579
41. Breau LM, Finley GA, McGrath PJ, Camfield CS (2002) Validation of the Non-communicating Children's Pain Checklist-Postoperative Version. *Anesthesiology* 96:528–535
42. Grunau RV, Johnston CC, Craig KD (1990) Neonatal facial and cry responses to invasive and non-invasive procedures. *Pain* 42:295–305
43. Stevens B, Johnston C, Petryshen P, Taddio A (1996) Premature Infant Pain Profile: development and initial validation. *Clin J Pain* 12:13–22
44. Beyer JE, Denyes MJ, Villarruel AM (1992) The creation, validation, and continuing development of the Oucher: a measure of pain intensity in children. *J Pediatr Nurs* 7:335–346
45. Bieri D, Reeve RA, Champion GD, Addicoat L, Ziegler JB (1990) The Faces Pain Scale for the self-assessment of the severity of pain experienced by children: development, initial validation, and preliminary investigation for ratio scale properties. *Pain* 41:139–150
46. Wong DL, Baker CM (1988) Pain in children: comparison of assessment scales. *Pediatr Nurs* 14:9–17
47. Chambers CT, Giesbrecht K, Craig KD, Bennett SM, Huntsman E (1999) A comparison of faces scales for the measurement of pediatric pain: children's and parents' ratings. *Pain* 83:25–35
48. Berde CB, Sethna NF (2002) Analgesics for the treatment of pain in children. *N Engl J Med* 347:1094–1103
49. Lynn A, Nespeca MK, Bratton SL, Strauss SG, Shen DD (1998) Clearance of morphine in postoperative infants during intravenous infusion: the influence of age and surgery. *Anesth Analg* 86:958–963
50. Arnold JH, Truog RD, Orav EJ, Scavone JM, Hershenon MB (1990) Tolerance and dependence in neonates sedated with fentanyl during ECMO. *Anesthesiology*; 73:36–40
51. Katz R, Kelly HW, Hsi A (1994) Prospective study on the occurrence of withdrawal in critically ill children who receive fentanyl by continuous infusion. *Crit Care Med* 22:763–767
52. Franck LS, Vilardi J, Durand D, Powers R (1998) Opioid withdrawal in neonates after continuous infusions of morphine or fentanyl during extracorporeal membrane oxygenation. *Am J Crit Care* 7:364–369
53. Egan TD, Lemmens HJ, Fiset P, Hermann DJ, Muir KT, Stanski DR, Shafer SL (1993) The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanyl (GI87084B) in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology* 79:881–892
54. Tobias JD: Remifentanyl (1998) Applications in the Pediatric ICU Population. *Amer J Pain Manage* 8:114–117
55. Korpela R, Korvenoja P, Meretoja OA (1999) Morphine-sparing effect of acetaminophen in pediatric day-case surgery. *Anesthesiology* 91:442–447

56. Schug SA, Sidebotham DA, McGuinety M, Thomas J, Fox L (1998) Acetaminophen as an adjunct to morphine by patient-controlled analgesia in the management of acute postoperative pain. *Anesth Analg* 87:368–372
57. Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G (1998) The use of continuous IV sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest* 114:541–548
58. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB (2000) Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 342:1471–1477
59. Kress JP, Gehlbach B, Lacy M, Pliskin N, Pohlman AS, Hall JB (2003) The long-term psychological effects of daily sedative interruption on critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 168:1457–1461
60. Randolph AG, Wypij D, Venkataraman ST, Hanson JH, Gedeit RG, Meert KL, Luckett PM, Forbes P, Lilley M, Thompson J, Cheifetz IM, Hibberd P, Wetzel R, Cox PN, Arnold JH; Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network (2002) Effect of mechanical ventilator weaning protocols on respiratory outcomes in infants and children: a randomized controlled trial. *JAMA* 288:2561–2568
61. Devlin JW, Holbrook AM, Fuller HD (1997) The effect of ICU sedation guidelines and pharmacist interventions on clinical outcomes and drug cost. *Ann Pharmacother* 31:689–695
62. Saich C, Manji M, Dyer I (1999) Effect of introducing a sedation guideline on sedative costs per bed day. *Br J Anaesth* 82:792–793P
63. Mascia MF, Koch M, Medicis JJ (2000) Pharmacoeconomic impact of rational use guidelines on the provision of analgesia, sedation, and neuromuscular blockade in critical care. *Crit Care Med* 28:2300–2306
64. Ambuel B, Hamlett KW, Marx CM, Blumer JL (1992) Assessing distress in pediatric intensive care environments: The COMFORT Scale. *J Pediatric Psychology* 17:95–109
65. Davidson AJ (2003) Depth of anaesthesia monitors in paediatric anaesthesia. In: John Keneally (eds). *Australasian Anaesthesia 2003*. Australian and New Zealand College of Anaesthetists
66. De Deyne C, Struys M, Decruyenaere J, Creupelandt J, Hoste E, Colardyn F (1998) Use of continuous bispectral EEG monitoring to assess depth of sedation in ICU patients. *Intensive Care Med* 24:1294–1298
67. Mychaskiw G, Heath BJ, Eichhorn JH (2000) Falsely elevated bispectral index during deep hypothermic circulatory arrest. *Br J Anaesth* 8:798–800
68. Berkenbosch JW, Fichter CR, Tobias JD (2002) The correlation of the bispectral index monitor with clinical sedation scores during mechanical ventilation in the pediatric intensive care unit. *Anesth Analg* 94:506–511
69. Crain N, Slonim A, Pollack MM (2002) Assessing sedation in the pediatric intensive care unit by using BIS and the COMFORT scale. *Pediatr Crit Care Med* 3:11–14
70. Simmons LE, Riker RR, Prato BS, Fraser GL (1999) Assessing sedation levels in mechanically ventilated ICU patients with the bispectral index and the sedation-agitation scale. *Crit Care Med* 27:1499–1504
71. Riker RR, Fraser GL, Simmons LE, Wilkins ML (2001) Validating the sedation-agitation scale with the bispectral index and visual analog scale in adult ICU patients after cardiac surgery. *Intensive Care Med* 27:853–858
72. Playfor SD (2005) The use of bispectral index monitors in paediatric intensive care. *Crit Care* 9:25–26
73. Ghoneim MM, Mewaldt SP (1990) Benzodiazepines and human memory: A Review. *Anesthesiology* 72:926–938
74. de Wildt SN, de Hoog M, Vinks AA, van der Giesen E, van den Anker JN (2003) Population pharmacokinetics and metabolism of midazolam in pediatric intensive care patients. *Crit Care Med* 31:1952–1958
75. Bouliou R, Lehmann B, Salord F, Fisher C, Morlet D (1998) Pharmacokinetics of midazolam and its main metabolite 1-hydroxymidazolam in intensive care patients. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 23:255–258
76. Shelly MP, Mendel L, Park GR (1987) Failure of critically ill patients to metabolise midazolam. *Anaesthesia* 42:619–626
77. Hiller A, Olkkola KT, Isohanni P, Saarnivaara L (1990) Unconsciousness associated with midazolam and erythromycin. *Br J Anaesth* 65:826–828
78. Playfor SD, Thomas DA, Choonara I, Collier J, Jarvis A (2001) Parental perceptions of comfort during mechanical ventilation. *Paediatr Anaesth* 11:99–103
79. Ambrose C, Sale S, Howells R, Bevan C, Jenkins I, Weir P, Murphy P, Wolf A (2000) Intravenous clonidine infusion in critically ill children: dose-dependent sedative effects and cardiovascular stability. *Br J Anaesth* 84:794–796
80. Maze M, Tranquill W (1991) Alpha-2 agonists: defining their role in clinical anesthesia. *Anesthesiology* 74:581–605
81. Parkinson L, Hughes J, Gill A, Billingham I, Ratcliffe J, Choonara I (1997) A randomized controlled trial of sedation in the critically ill. *Paediatr Anaesth* 7:405–410
82. Vasile B, Rasulo F, Candiani A, La-tronico N (2003) The pathophysiology of propofol infusion syndrome: a simple name for a complex syndrome. *Intensive Care Med* 29:1417–1425
83. Wolf A, Weir P, Segar P, Stone J, Shield J (2001) Impaired fatty acid oxidation in propofol infusion syndrome. *Lancet* 357:606–607
84. Parke TJ, Stevens JE, Rice AS, Greenaway CL, Bray RJ, Smith PJ, Waldmann CS, Verghese C (1992) Metabolic acidosis and fatal myocardial failure after propofol infusion in children: five case reports. *BMJ* 305:613–616
85. MCA/CSM Current problems in Pharmacovigilance (2001) 27:10
86. Hughes J, Gill A, Leach HJ, Nunn AJ, Billingham I, Ratcliffe J, Thornington R, Choonara I (1994) A prospective study of the adverse effects of midazolam on withdrawal in critically ill children. *Acta Paediatr* 83:1194–1199
87. Fonsmark L, Rasmussen Y, Carl P (1999) Occurrence of withdrawal in critically ill sedated children. *Crit Care Med* 27:196–199
88. Kron RE, Finnegan LP, Kaplan SL, Litt M, Phoenix MD (1975) The assessment of behavioral change in infants undergoing narcotic withdrawal: comparative data from clinical and objective methods. *Addict Dis* 2:257–275
89. Green M, Suffet F (1981) The Neonatal Narcotic Withdrawal Index: a device for the improvement of care in the abstinence syndrome. *Am J Drug Alcohol Abuse* 8:203–213
90. Tobias JD (2000) Tolerance, withdrawal, and physical dependency after long-term sedation and analgesia of children in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 28:2122–2132
91. Maldonado R (1997) Participation of noradrenergic pathways in the expression of opiate withdrawal: biochemical and pharmacological evidence. *Neurosci Biobehav Rev* 21:91–104
92. Carr DB, Todres ID (1994) Fentanyl infusion and weaning in the pediatric intensive care unit: Toward science-based practice. *Crit Care Med* 22:725–727
93. Tobias JD (1999) Subcutaneous administration of fentanyl and midazolam to prevent withdrawal after prolonged sedation in children. *Crit Care Med* 27:2262–2265

SIAARTI-SARNePI Guidelines for the management of severe pediatric head injury

D. PIETRINI¹, A. SAVIOLI², R. GROSSETTI³, M. A. BARBIERI⁴, A. BUSCALFERRI⁵,
M. CALAMANDREI⁶, A. CHIARETTI⁷, A. DAVID⁸, C. DI ROCCO⁹, M. P. DUSIO¹⁰, G. FEBI¹⁰,
C. GALLINI¹¹, F. GIORDANO¹², V. GIRASOLE⁸, E. LAMPUGNANI¹³, R. LAVIANI MANCINELLI²,
A. LEVATI¹⁴, C. MAZZA¹⁵, L. MENEGHINI¹⁶, F. PACCAGNELLA¹⁷, M. PIASTRA⁷, E. PROCACCINI¹⁸,
A. PUSATERI¹, R. SCIELZO¹⁹, G. STOFELLA²⁰, F. STOPPA²¹, G. TAMBURRINI⁹, C. TESTONI²²,
M. TUMOLO¹², F. VELARDI¹⁸, E. ZEI⁵, N. LATRONICO²³

Pediatric head injury ranks among the primary causes of mortality and severe morbidity in this age group. Moreover, the aspects inherent to pediatric intensive care demand professional expertise to optimize management and to improve outcome.

According to the most recent Advanced Trauma Life Support (ATLS) GL, children respond differently to acute head injury than adults, for example:

- head-injured children under 3 years have a poorer prognosis than older children (major susceptibility to the effects of secondary brain injury);
- infants can sometimes develop hypotension due to hemorrhaging in the subgaleal or epidural spaces or other body compartments;
- infants with swelling of the fontanelle or diastasis of the cranial sutures should be included in the severe head injury category;
- vomiting is common after head injury in children and does not necessarily imply increased intracranial pressure (ICP);
- convulsions can manifest quickly, immediately following the injury event and are generally self-limiting;
- children may go through a period with

¹Department of Anesthesia and Intensive Care
UCSC, Rome

²Anesthesia and Intensive Care Unit, IRCCS
Bambino Gesù Hospital, Rome

³Anesthesia and Intensive Care Unit
Regina Margherita Hospital, Turin

⁴DEA, Pediatric Unit, IRCCS
Bambino Gesù Hospital, Rome

⁵Department of Anesthesia and Intensive Care
University of Siena, Siena

⁶Intensive Care Unit, Meyer Hospital, Florence

⁷Department of Pediatrics, TIP UCSC, Rome

⁸Department of Anesthesia and Intensive Care
University of Messina, Messina

⁹Department of Pediatric Neurosurgery, UCSC, Rome

¹⁰Department of Anesthesia and Intensive Care
University of Pisa, Pisa

¹¹Anesthesia and Intensive Care Unit
SS. Arrigo e Biagio Hospital, Alessandria

¹²Pediatric Neurosurgery Unit
Regina Margherita Hospital, Turin

¹³Anesthesia and Intensive Care Unit
Gaslini Hospital, Genoa

¹⁴Unit of Neuroanesthesia and Neuroresuscitation
Niguarda Hospital, Milan

¹⁵Pediatric Neurosurgery Unit, Borgotrento
Hospital, Verona

¹⁶Department of Anesthesia and Intensive Care
University of Padua, Padua

¹⁷Anesthesia and Intensive Care Unit
Ca' Foncello Hospital, Treviso

¹⁸Pediatric Neurotraumatology Unit, IRCCS
Bambino Gesù Hospital, Rome

¹⁹Anesthesia and Intensive Care Unit
Santobono Hospital, Naples

²⁰Anesthesia and Intensive Care Unit, Borgotrento
Hospital, Verona

²¹DEA, Anesthesia and Intensive Care Unit, IRCCS,
Bambino Gesù Hospital, Rome

²²Anesthesia and Intensive Care Unit, Bellaria
Hospital, Bologna

²³Department of Anesthesia and Intensive Care
University of Brescia, Brescia

Received February 9, 2004.

Accepted for publication June 11, 2004.

Address reprint requests to: Dr. D. Pietrini, Istituto Anestesiologia e Rianimazione UCSC, Largo A. Gemelli 1, 00168 Roma. E-mail: domeniciopietrini@inwind.it

few clinical symptoms (isolated alteration of alertness with brief seizures) or a prolonged asymptomatic period;

- ICP monitoring should be instituted early during resuscitation;

- neuropharmacological treatment should be adjusted to the child's age and weight.

Moreover, as underlined by the French School of Neuroanesthesiology and emphasized in the Pediatric Advanced Life Support (PALS) GL, in head-injured children cervical spine injury should be assumed unless otherwise demonstrated. In young children, because of the residual cartilaginous component of the spine, complete spinal cord injury without radiological anomalies (SCI-WORA) may be present.

It is therefore clear that treatment of acute head injury requires specific expertise. In Italy, however, few centers are specialized in the treatment of elective neurological disease or emergencies. The literature from the past 10 years contains very few studies, and the works published are remarkable for their low level of supporting evidence. The decision to unite the most authoritative centers responds to 2 needs: (1) to continue the comparison of medical care issues in the various phases of treating children with severe head injury, and (2) to create a Consensus Conference aimed at identifying, despite the lack of significant scientific evidence, a line of conduct that could be adopted by all health care settings where treatment of acute head injury, while not a highly frequent clinical entity, has a high impact on the facility's organization.

Methodology

Review of the literature

The method followed the SIAARTI recommendations for GL preparation. The points considered in the initial phases included:

- identification and enrolment of hospital and university national centers that operate medical departments with specific expertise in the treatment of pediatric neuropathologies;

- analysis of the literature published

between 1992 and 2002 and available in databases (Medline, Embase) and internet sites such as the National Guideline Clearing House, Scottish Guidelines Network, ASA, American Academy of Pediatrics;

- reading of the articles collected and analysis according to the criteria of evidence-based medicine (EBM) in order to systematically extract pertinent information and evidence;

- intergroup comparison of evaluation grids of available articles compiled by each group member;

- assessment, discussion and final comparison by all work group members;

- Consensus Conference with health care professionals and representatives of the main national scientific associations involved in the treatment of severe head injury.

Classification criteria of the recommendations

The classification system was set up so:

Class A recommendations as supported by level I evidence (at least one randomized clinical trial with a high statistical value or metanalysis).

Class B recommendations as supported by level II evidence (a clinical trial with low statistical value, cohort studies, case-control studies).

Class C recommendations as supported by levels III, IV and V evidence (single group studies, case-control studies, retrospective controls, non randomized studies, descriptive studies or case series, single case reports or anecdotal reports, expert opinions). The recommendations in this class are based on the opinions of the work group members and are in agreement with GL or recommendations used by authoritative professional associations or agree with common practice.

Extent of the problem

Incidence of acute head injury

Acute head injury ranks as one of the major causes of death in children over 1 year in

the United States (US) of America and in western countries.¹⁻⁵ According to the literature, the most frequent causes of head injury are:⁶

1. Traffic accidents:
 - pedestrians;
 - cyclists;
 - motor vehicle passengers;
 - other causes.
2. Falls.
3. Aggression (voluntary and involuntary):
 - with firearms;
 - without firearms;
 - child abuse.

Analysis of reports in the US literature shows that traffic accidents constitute the primary cause of acute head injury, followed by falls and aggression. Boys are more often injured;⁷ the male-to-female ratio is 2.5:1. The global mortality rate is 4.1% (incidence, 6.29 per 100 000 annually); children under 1 year have the highest mortality rate (16.7 per 100 000 annually). A significant risk factor for acute head injury is disadvantaged socioeconomic conditions.

In Italy, the lack of surveys and comprehensive systematic collection of clinical and demographic data on head injury limits the analysis of epidemiologic data needed to determine risk factors and to develop targeted effective prevention strategies.^{8,9}

In general, since the data vary according to the situation and the sociocultural characteristics of the sample studied, they should be analyzed, at least during the preliminary phase, at the local level before being integrated into a wider context.

A systematic data analysis would identify 4 categories:

- the type of injuries that most often involve the population targeted for prevention campaigns;
- time trend of single trauma events in the population at risk (identification of rises in the incidence of trauma);
- socioeconomic data (social class and level of education);
- social costs (hospitalization, residual disability).

Knowledge of the incidence, the severity of

TABLE I.—*Incidence of head injury by age segment of Italian population (1999). Source: website of the Italian Ministry of Health.*

Age (yr)	Incidence of head injury in 1999 (No. of events per 100 000 inhabitants)
<1	739.1
1-4	326.8
5-14	206.6
0-14	271.6
	(national mean in pediatric population)
15>100	192.1
0>100	203.6
	(total national mean)

TABLE II.—*Incidence of head injury by sex in the pediatric population in Italy (1999). Source: website of the Italian Ministry of Health.*

Age (yr)	Incidence among boys	Incidence among girls
>1	773.4	702.8
1-4	353.5	298.5
5-14	277.4	131.8
0-14	328.7	211.2

the trauma event and the resulting economic cost, together with the cost of prevention policies and their probable success, constitute the decision-making tools that should guide the choice of the most appropriate prevention initiatives for a specific area of the country.

The few published scientific articles concerning Italy, while of unquestionable interest, are limited to specific local situations.^{10,11} The data that broadly sketch the national situation are those issued by the Italian Ministry of Health and the Italian Institute of Statistics (ISTAT) for 1999 (Table I).

The distribution of pediatric head injuries varies depending on patient sex. Across all age groups, boys are more often involved than girls; while this difference is marginal in children under 1 year, it widens significantly with age (Table II).

Pediatric head injury accounts for 19.26% of all cranial injuries (22 616 events of 117 434), while the pediatric population accounts for 14.4% of the total national population (source: ISTAT 2000 annual statistical report on the resident population of Italy on 1 January 2000). The national distribution of

TABLE III.—*Incidence of head injury by region (northwestern and northeastern Italy).*

Region	Incidence of head injury	Region	Incidence of head injury
Piedmont	320.9	Veneto	293.5
Valle d'Aosta	635.6	Trentino-Alto Adige	629.0
Liguria	221.1	Friuli Venezia Giulia	80.0
Lombardy	217.0	Emilia Romagna	365.0
Northwestern Italy	249.1	Northeastern Italy	333.9

TABLE IV.—*Incidence of head injury by region (Central Italy and the Islands).*

Region	Incidence of head injury	Region	Incidence of head injury
The Marches	338.7	Calabria	171.0
Tuscany	365.5	Abruzzo	386.0
Umbria	278.8	Molise	118.3
Lazio	167.9	Campania	240.2
Central Italy	251.3	Basilicata	330.0
Sicily	322.2	Puglia	271.1
Sardinia	246.5	Southern Italy	250.9
The islands	306.6		

the incidence of head injuries is listed in Tables III and IV.

While impressive, the data yield no information about the causes of the injury (ICD-9 code E), mortality (no specific head injury demographic category since trauma is conflated with general injuries and poisonings) or outcome. Although limited, this information forms a basis for the implementation of a more systematic collection method.

Number and quality of dedicated facilities

The relatively few neurotrauma centers in general, and pediatric trauma centers in particular, may be divided into 2 types of facilities:

A. referring centers for highly specialized treatment of pediatric neurosurgical pathologies. Such facilities have neurosurgery or pediatric neurotrauma departments or meet the requirements of a level II pediatric emergency department;

B. other settings which, while not providing pediatric services, have specialized facilities to ensure the delivery of high quality medical care.

Category A centers include (website of the

Italian Ministry of Health; <http://www.sanita.it>):

- Gaslini Hospital, Genoa;
- Regina Margherita Hospital, Turin;
- Meyer Hospital, Florence;
- IRCCS Bambino Gesù Children's Hospital, Rome;
- Agostino Gemelli University Polyclinic, Rome;
- Santobono Hospital, Naples and 2 other centers:
- Padua Hospital;
- S. Chiara University Polyclinic, Pisa.

All centers have a pediatric neurosurgery department, except the Bambino Gesù Children's Hospital, Rome, where a pediatric neurotrauma center was set up in 2000. Level II pediatric emergency departments are operated at the Gaslini Institute, Genoa, the Regina Margherita Children's Hospital, Turin, the Padua Hospital, the IRCCS Bambino Gesù Children's Hospital, Rome, the Santobono Hospital, Naples and the Palermo Hospital.

The definition of a referring center, particularly those in category A, is arbitrary since no standard classification or accreditation based

on well-defined and accepted criteria has been performed by an accreditation body for a certain hospital type (as is done in the US).^{12, 13}

Category B facilities are more numerous and usually include centers operating high quality neurosurgery services or nonpediatric level III emergency departments. They may have significant experience in pediatric care, though the number and type of pediatric neurosurgery services may be limited.

Treatment efficacy

The literature review (mainly from British and North American studies) disclosed that:

— the best treatment for patients with severe head injury (in outcome and in utilization of invested resources) is provided by pediatric trauma centers or other highly specialized facilities (adult trauma centers), where dedicated pediatric resources are present.^{1, 14-16} All studies are based on level III and IV evidence. No studies on the situation in Europe or in Italy were found.

— to date, Italy has no national registry or pediatric trauma registry. This drawback impedes the creation of a registry along the lines of the National Pediatric Trauma Registry (NPTR) or the National Center for Injury Prevention and Control (NCIPC) in the US. Trauma registries should be set up since they are an indispensable tool to verify the adequacy of the medical care provided by facilities and its improvement, to extrapolate the epidemiological data and to correctly define the prevention measures that can be obtained only by an accurate analysis of trauma events;

— transport of patients with severe head injury. The authors agree that patients should not be taken to the nearest medical care center but referred to a highly specialized center in order to improve outcome.¹⁷ A distinction is made between intrahospital transport within cities and outside urban areas (*i.e.* to hospitals at greater distances). In the latter case, the patient's condition should be adequately stabilized before initiating transport. However, this distinction (not corroborated by level I or II evidence) should be cautiously considered for Italy, given the uneven dis-

tribution of referring centers and the widely varying organization and efficiency of emergency medical services (EMS 118 in particular) between one region and another.

CLASS C RECOMMENDATION

Treatment of head-injured children at highly specialized facilities (pediatric centers or adult centers with specialized pediatric services) appears to improve outcome, particularly in patients with severe head injury. This would also optimize the use of resources.

CLASS C RECOMMENDATION

The creation of a national pediatric trauma registry would also improve the care of pediatric patients, besides providing a valuable aid in identifying the most appropriate prevention measures.

CLASS C RECOMMENDATION

Patients with severe head injury, after their condition has been stabilized, should be transported directly to a specialized center to ensure improved outcome (not to the nearest medical center).

Primary and secondary prevention of severe head injury

Neurologic injuries following trauma are one of the main causes of mortality and severe morbidity in children. One of the most effective measures to reduce the incidence of head injuries is the institution of adequate prevention strategies.^{18, 19} Such strategies may be divided into 2 types:

1. Prevention interventions aimed at environmental risk factors.
2. Prevention interventions aimed at changing the risk behaviors of individuals.

A review of the literature showed that educational prevention programs have a certain efficacy. However, their impact takes effect slowly, since real changes in the habits of the target population begin to emerge after the implementation of counseling campaigns. It has been found that prevention interventions focusing on the correction of environmental

risk factors are more efficacious. Yet prevention programs cannot be designed without knowledge of the epidemiological data of the area where the strategies are to be implemented. Such data are still lacking in Italy.

From a review of the literature, general policy GL can be identified to lay the basis for an efficacious prevention policy. We may distinguish between so-called primary prevention that regards the period preceding the trauma (aimed at avoiding the event) and secondary prevention that comes into play during the event itself. Tertiary prevention concerns the optimization of the medical care phase, followed by a lower incidence of injuries secondary to trauma, with improved patient outcome.

In primary prevention, interventions can be focused on the at-risk population targeted for educational programs designed to act on risky behaviors, on the means potentially involved in the production of the injury (e.g. enactment of norms and legislation that require improved visualization of the vehicle, whether bicycle or motor vehicle) or environmental factors involved in the dynamics of the accident (e.g. creation of bike paths or enactment of legislation designed to reduce risk such as prohibiting the use of bicycles in poorly illuminated areas).

Secondary prevention is aimed at reducing the consequences of trauma. Also in this case, measures aimed at the at-risk population can be identified (e.g. introduction of adequate prevention strategies like the use of bike helmets for cyclists or other similar prevention programs) or others that call for intervention on the vehicles potentially involved in the production of the injury (structural and technical solutions such as fewer protruding parts on bicycles and other vehicles to lower the probability of severe injury).

A central role in the formulation of prevention programs is played by the health care professionals (family physicians, especially pediatricians, physicians, nursing staff) involved in the treatment of head injury. Given their professional experience, health care workers can provide valuable information, while aiding in conducting epidemiological surveys that may be useful in the design of prevention norms.

TABLE V.—*Glasgow Coma Scale.*

<i>Eye opening</i>	
4	Eye opening spontaneously
3	Eye opening verbal command
2	eye opening pain
1	No eye opening
<i>Best verbal response</i>	
5	Orientated
4	Confused
3	Inappropriate words
2	Incomprehensible sounds
1	No verbal response
<i>Best motor response</i>	
6	Obeys commands
5	Localize pain
4	Withdraws to pain(flexion)
3	Flexion to pain (decortication)
2	Extension to pain (decerebration)
1	No motor response
Total 15	

CLASS C RECOMMENDATION

The review of the literature indicated that the incidence of head trauma-related mortality and morbidity could be reduced through the analysis and the dissemination of prevention norms (educational and environmental) to protect at-risk categories. This would ultimately lead to a reduction in social costs.

Guidelines

3A Out-of-hospital phase

CLINICAL ASSESSMENT

Until some years ago, and sometimes still today, adult evaluation scales were applied in the assessment of children, often leading to underestimation or overestimation of the severity of the injury. This led medical care professionals to modify the existing assessment scales (e.g. the Glasgow coma scale [GCS] or the revised trauma score [RTS]) (Table V) by adapting the parameters to the pediatric patient. Parameters that increased the specificity of the scales and better defined the severity of injury were later added to the scales. Since the scales take account of the

TABLE VI.—*Paediatric Coma Scale (Yager et al.²⁴).*

			0-6 mth	6-12 mth	1-2 yr	2-4 yr	>5 yr
Eye opening	4	Spontaneously	•	•	•	•	•
	3	Verbal command					
	2	To pain					
	1	No eye opening					
Best verbal response	5	Orientated					•
	4	Inappropriate words			•	•	
	3	Moans		•			
	2	Cries	•				
	1	No verbal response					
Best motor response	5	Obeys commands				•	•
	4	Localizing pain		•	•		
	3	Flexion to pain	•				
	2	Extension to pain					
	1	No motor response					
Total			9	11	12	13	14

particular needs of the pediatric patient, they are chiefly based on behavioral factors, like pain assessment scales.²⁰ To apply the assessment scales as uniformly as possible during the out-of hospital and in-hospital phases, it was decided to adopt the pediatric coma scale (PCS) of Simpson and Reilly for children aged from 0 to 5 years and the GCS and the PTS for those 6 years of age or older not only because the scales meet the criteria of simplicity and ease of use, but also because many children present with multiple trauma injuries.

In addition to assessment on arrival at the hospital, neurological monitoring should be performed hourly and whenever clinical changes occur. Generally, the clinical data to be recorded are the time of assessment, arterial blood pressure, and the presence or absence of sedation, since in case of hypotension or hypoxia the GCS may improve after adequate resuscitation.²¹⁻²³

The PCS (Table VI),²⁴ a variant on the GCS,

is recommended because it is more accurate in differentiating between the various stages of childhood and it is easy to use.

The adult GCS may be applied to children 6 years of age or older.

In the presence of bilateral palpebral edema, the score of eye opening is 1.

In case of intubation or pharmacological interaction, the score is 1.

The currently available literature on pediatric coma assessment scales provides no indication of scores corresponding to severe head injury (GCS ≤ 8 in adults) or variations according to age but only the indication of maximum scores, as shown in Table VI. For this reason, a GCS score < 8 defines severe head injury in adults and in children aged 6 or older, while it is not applicable to those less than 6 years.

The PTS (Table VII)²⁵ was devised as an adaptation of the revised trauma score (RTS). It measures on a 6-item checklist all critical points for an initial assessment of a head-

TABLE VII.—*Pediatric Trauma Score.*

Variables	+2	+1	-1
Airways	Normal	Maintainable	Unmaintainable
Central nervous system	Awake	Loss of consciousness, obtunded	Coma
Body weight	>20 kg	10-20 kg	<10 kg
Systolic blood pressure	>90 mm Hg	50-90 mm Hg	<50 mm Hg
Open wounds	None	Minor	Major
Skeletal injuries	None	Closed fractures	Open multiple fractures

injured child (body weight, airway control, systolic blood pressure, level of consciousness, skin lesions, bone injuries). The scale is highly predictive for poor prognosis. The minimum score (-6) is assigned to patients with severe clinical impairment, while the maximum score (+12) defines minor traumatic injuries. Generally, patients with scores ≤ 8 (threshold value) are referred to a pediatric trauma center, whereas those with higher scores are more likely to overcome the initial critical phase with improvement in outcome, morbidity and disability.

In brief, the literature review showed the need to adopt assessment scales especially designed for children and to involve medical teams specifically trained in managing pediatric emergency services.^{14, 26, 27} Of great importance is accurate history taking, which should be performed as thoroughly as possible, particularly in reconstructing the dynamics of the injury event.²⁸⁻³⁰

A basic level of monitoring in the out-of-hospital phase is recommended.³¹ Monitoring includes:

- ECG;
- NIBP;
- SaO₂.

PATIENT STABILIZATION

Prehospital care of the head-injured patient comprises specific medical treatment before and during patient transport to the referring facility. Particular attention should be directed at:

- control of airway patency (letter A = airway), together with protection of the cervical spinal cord and detection of possible associated skeletal injuries;
- ventilatory control (letter B = breathing);

— control of external bleeding;

— stabilization of circulation (letter C = circulation) and transport to the hospital facility best equipped for specialized pediatric treatment.

Volemic therapy can be carried out using peripheral venous access, among which the saphenous veins are considered the reference standard. If peripheral vein cannulization is not possible (sometimes not possible in patients with shock and hypovolemia), the intraosseal approach can be taken. Infusion solutions include crystalloid and/or synthetic colloid (Voluven). In the use of crystalloid, the PALS protocol calls for the administration of a bolus injection of 20 ml/kg body weight, which may be repeated 20 minutes after, followed by the administration of colloid or blood, as needed.

Although prolonged resuscitation attempts may delay definitive specific therapy, in severe head injury with altered state of consciousness and filiform peripheral pulses, circulation and volume should be promptly secured whenever the emergency medical service team is adequately prepared.

A systematic approach to the severely injured child includes initial primary assessment of vital parameters (ABCDE of the primary survey according to the PALS and ATLS guidelines) and resuscitation maneuvers for stabilization.³²⁻³⁴

To complete the clinical status survey, neurologic assessment should be carried out (letter D = disability on the primary survey), to measure the following parameters:

1. Level of consciousness (the PALS and ATLS protocols use the AVPU scale).
2. Posture (e.g. hypotonia in severely injured children). Rigidity and opisthotonus are signs of meningeal irritation that may be absent in

infants and newborns. Use painful stimulus to check for decerebration and decortication, both signs of severe neurologic injury.

3. Pupils. Check pupil size, symmetry and light reflex.

Lastly, children (letter E = exposure) should be completely stripped to allow examination of the body to detect any associated traumatic injuries. In this case, all measures should be put in place to prevent and/or correct hypothermia (blankets, heaters etc.).

In a collaborative or unconscious child, the cervical spinal column should be immobilized with an appropriately sized semirigid collar and lateral sand bags; a rigid collar is preferred in collaborative children. In the transport of children with suspected spinal cord injury, the use of a backboard is recommended; in younger children a depression mattress may be useful.

Rapid sequence orotracheal intubation should be performed after sedation and curarization (succinylcholine or rocuronium) accompanied by Sellick's maneuver. Pneumothorax, hemothorax and pneumohemothorax should be checked for and immediately treated.³⁵

When possible, an accurate personal and family medical history should be collected, and elements of the dynamics of the accident recorded. The final part of this phase is transport to the referring center for medical care.

CRITERIA FOR DETERMINING THE PRIMARY REFERRING FACILITY

Although high-level evidence is lacking, the review of the literature indicated the importance of correct and appropriate prehospital assessment and management. In severe head injury, highly specialized facilities appear to be able to ensure the best outcome. After the patient's clinical condition has been adequately stabilized, the most highly specialized facility within reasonable transport distance should be sought. A correct and uniform prehospital assessment meets another need, that of avoiding to consider the patient's condition as too severe (overtriage), due to incorrect indications in the decision-making process of selecting the referring facility.³⁶

BASIC PEDIATRIC FIRST AID EQUIPMENT

Again, specific training in pediatric emergency medicine reemerges as a fundamentally important aspect of appropriate care. The emergency medical team, whether physicians or nurses, should be trained in the use of devices for pediatric emergencies like severe head injury. The standards referred to in the PALS protocols appear to set adequate requirements for behavioral procedures and basic equipment in the treatment of acute head injury. Required medical equipment is listed in Tables VIII and IX.³³

Class C recommendation.—The adoption of clinical treatment protocols appropriate for patient age devised by specifically trained personnel, in both out-of-hospital and in-hospital settings, appears to improve the outcome of head-injured patients and to optimize available resources. For this purpose, preoperative care of patients with acute head injury should be entrusted to qualified personnel.

Class C recommendation.—The adoption of assessment scales appropriate for age permits pathophysiologic assessment that is better suited to the particular characteristics of the patient and is extremely important for the correct application of triage. For this purpose, the most suitable assessment scales include the GCS (applicable to children over 6 years of age), the PCS, a variant of the GCS adapted to childhood ages, and PTS, a pediatric variant of the RTS. The adoption of uniform assessment criteria can, in our opinion, increase the efficacy of treatment in so far as it promotes the dissemination and the exchange of correct clinical data across the various phases of an emergency. Of vital importance is history taking, which should be collected as thoroughly as possible, especially in the reconstruction of the dynamics of the event.

Class C recommendation.—In patients with severe head injury, priority should be given to treating situations that may lead to derangement of hemodynamics and oxygenation. Basal monitoring should include:

- ECG;
- NIBP;
- SaO₂.

TABLE VIII.—*Equipment for airway protection and respiration* (adapted from American College of Surgeons³³).

Age body weight	O ₂ mask	Oropharyngeal cannula	Balloon	Laryngoscopy	TET	Mandrel	Aspiration probe
Premature 3 kg	Premature Neonates	Infant	Infant	0 straight blade	2.5-3 n.i.	6 Fr	6-8 Fr
0-6 mth 3.5 kg	Neonates	Infant small	Infant	1 straight or curved blade	3-3.5 n.i.	6 Fr	8 Fr
6-12 mth 7 kg	Pediatric	Small	Pediatric	1 curved blade	3.5-4 n.i.	6 Fr	8-10 Fr
1-3 yr 10-12 kg	Pediatric	Small	Pediatric	1 curved blade	4-4.5 n.i.	6 Fr	10 Fr
4-7 yr 16-18 kg	Pediatric	Medium	Pediatric	2 curved blades	5-5.5 n.c. or i.	14 Fr	14 Fr
8-10 yr 24-30 kg	Adult	Medium large	Pediatric Adult	2-3 curved blades	5.5-6 i.	14 Fr	14 Fr

ETT: endotracheal tube; n.i.: non inflated; i.: inflated.

TABLE IX.—*Equipment for circulation and auxiliary material* (adapted from American College of Surgeons³³).

Age body weight (kg)	Cuff A.P.	Venous catheter	NGT	Chest tube	Bladder catheter	Neck collar
Premature 3 kg	Premature Neonates	24-22 G	12 Fr	10-14 Fr	5 Fr Nutrition	—
0-6 mth 3.5 kg	Neonates Infants	22 G	12 Fr	12-18 Fr	5-8 Fr Nutrition	—
6-12 mth 7 kg	Infants Children	22 G	12 Fr	14-20 Fr	8 Fr	Small
1-3 yr 10-12 kg	Children	22-20 G	12 Fr	14-24 Fr	10 Fr	Small
4-7 yr 16-18 kg	Children	20 G	12 Fr	20-32 Fr	10-12 Fr	Small
8-10 yr 24-30 kg	Children Adults	20-18 G	12 Fr	28-38 Fr	12 Fr	Medium

AP: arterial pressure; NGT: naso-gastric tube.

Hypovolemia should be promptly corrected with isotonic crystalloid or colloid solutions. Hypotonic solutions or those containing glucose should be avoided due to the increase in perilesional ischemic damage that they may cause.

The PALS and ATLS protocols are the most appropriate.

Class C recommendation.—When necessary, orotracheal intubation should be performed taking into account that all trauma patients should be assumed to be gastric full. Hence, rapid sequence tracheal intubation

should be performed after sedation (midazolam or fentanyl) and curarization with fast-acting myorelaxants (succinylcholine 1 mg/kg body weight or rocuronium bromide 0.6-0.9 mg/kg, body weight). In the use of succinylcholine, it should be remembered that according to some authors ICP may increase due to fasciculation induced by the agent.

Class C recommendation.—The required equipment and devices for treating head-injured patients are listed in Tables VIII and IX.

TABLE X.—*Marshall classification.*

Class	Definition
Diffuse injury I	No visible intracranial pathology
Diffuse injury II	Cisterns are present with midline shift 0-5 mm and/or density lesions present: no higher mixed density <25 cc, including bone fragments and foreign bodies
Diffuse injury III (swelling)	Cisterns absent or compressed Midline shift 0-5 mm: middle-high density lesion <25 cc
Diffuse injury IV (shift)	Midline shift >5 mm: high or mixed density lesion =25 cc
Evacuated mass lesion	Any lesion surgically evacuated, specify whether: Epidural Subdural Intraparenchymal
Non-evacuated mass lesion	Middle-high density lesions >25 cc not surgically evacuated, specify whether single or multiple
Subarachnoid hemorrhaging	Present/absent

3B Intrahospital phase

NEUROLOGIC EVALUATION: PEDIATRIC ASSESSMENT SCALES

A fundamental part of managing head-injured patients is assessment on admission to the hospital. While the studies reviewed recognize the general validity of the GCS, the authors consider specific scales more efficacious in pediatrics.^{23, 24, 37}

The various types of scales are described in paragraph 3 of the section on the out-of-hospital phase.

Class C recommendation.—The adapted version of the GCS is considered more suited to pediatric patients than other scales, as stated in the section on the out-of-hospital phase.

DIAGNOSTIC NEUROLOGIC ASSESSMENT: NEURORADIOLOGICAL STUDIES

In pediatric patients, the first neuroradiological examination performed after the trauma event should be the reference guide for classifying patients according to the initial injury (Marshall Classification, Table X). The examination should be repeated, because some traumatic injuries may only appear after a certain period of time.³⁸

The decision to repeat computed tomography (CT) scanning is also influenced by the findings on the first examination. A sec-

ond control, repeated 24-36 hours after arrival, shows a new hemorrhagic or endogenous or contusive lesion in 30% of cases.³⁹

In general, patient discharge is recommended only in the absence of neurologic signs and normal CT scan, as long as the child can be kept under observation or can quickly return to the hospital should clinically significant neurologic signs appear as a result of intracranial hypertension.⁴⁰

According to most authors, if the CT scan is normal, an observation period may be sufficient as discharge criteria. Hence, when GCS = 15 and neurologic examination is negative, CT scan is not recommended, whereas it is indispensable in children under 2 years, since an intracranial hemorrhage may evolve without the loss of consciousness and in the absence of vomiting, retinal hemorrhaging, fractures and altered mental state.^{41, 42}

In many of the studies reviewed, CT brain scanning was performed in patients with cranial fractures established on radiographic examination and in those without fractures with neurologic indications.⁴⁰

Daily bilateral monitoring with transcranial Doppler (TCD) ultrasonography should be performed in severe head injury, since prognostic evaluations possible with neurosonography are not absolute but only comparative, both over time and in the brain,

TABLE XI.—*Recommended CT monitoring in pediatric patients.*

CT on admission in patients with	— Positive history of head injury with loss of consciousness — Intubated and sedated — Not neurologically assessable — Decrease of 2 points on age-correlated PCS/GCS
If CT negative on admission	Repeat if significant neurologic changes occur
If CT not negative on admission	Repeat after 6 h if the first examination was performed soon after trauma (within 6 h). Otherwise, repeat CT after 12 h
Targeted controls	If clinical condition worsens: decrease of at least 2 points of age correlated on PCS/GCS, focal or pupillary signs, persistent ↑ ICP >25

which is bilaterally symmetrical. The reliability of the method depends on concomitant diagnostic brain O_2 extraction tests obtained to guide the evaluation of syndromes such as vasospasm and hyperafflux, which may be misleading on TCD.^{43, 44}

Cranial radiography is not predictive for brain damage but is indicated only to detect the possible presence of skull fractures. It is also recommended in children less than 2 years due to the major incidence of non accidental trauma in this age group (shaken baby syndrome).⁴²

Class C recommendation.—In severe head injury, the indications for performing CT are listed in Table XI.

Class C recommendation.—In the assessment of severe head injury, TCD monitoring is indicated. This procedure should be carried out twice daily to allow comparative assessment inherent to the technique.

PATIENT STABILIZATION (HEMODYNAMICS, RESPIRATION): REFERENCE PARAMETERS, MONITORING STANDARDS

Stabilization of hemodynamics and respiration is the primary concern on arrival at the hospital. It is directed at maintaining vital functions and at avoiding secondary damage from intracranial or systemic complications. The fundamental points can be taken from the ATLS and PALS protocols, as described in the primary survey:^{33, 34}

- ensure airway patency and ventilation;
- immediately treat hypertensive pneumothorax, massive hemothorax, cardiac tamponade;

- recognize and treat hemorrhagic state;
- determine the level of consciousness using appropriate scales;
- assess pupils (diameter, similarity of size, light reflex);
- ensure adequate hydration with appropriate volume therapy;
- treat shock.

The presence of an instable clinical picture, often found in patients with severely deteriorated neurologic conditions, may be the cause of inadequate breathing which must be immediately corrected by orotracheal intubation and mechanical ventilation. SaO_2 should be maintained above 95% while the patient must be normocapnic.²¹ Metabolic imbalance such as hyponatremia, hyperglycemia and hypoglycemia should be corrected promptly because they may be responsible for further worsening of neurologic conditions.⁴⁵

Control of the patient's hemodynamic status is also important. Arterial pressure should be maintained within the reference parameters appropriate for age by using all available means. In particular, control of systemic arterial pressure should be ensured through adequate filling of the vascular bed and correction of hypovolemia. Non glucosated isotonic crystalloid solutions may be used (hypotonic solutions or those containing glucose are contraindicated as they worsen perilesional ischemic damage) or synthetic colloid solutions such as gelatin or starch. If response is absent or inadequate, amine vasopressors (dopamine, noradrenalin) are indicated. Anemia should be promptly corrected using infusions of packed red blood cell units until levels are attained that can guarantee an ade-

quate tissue energy substrate. In determining the Hb level (certain authors recommend values above 12 g %), the 1996 recommendations of the ASA Task Force on Blood Component Therapy should be remembered, *i.e.* in the normovolemic patient with adequate cardiorespiratory functioning, Hb concentrations about 6 g % can supply tissue metabolic requirements adequately.^{46, 47} Homologous transfusion actually adds to the risk of infection and immune response, which must be taken into account particularly in children, considering the long life expectancy these patients have.

The use of fresh frozen plasma (FFP) is indicated only in the correction of coagulation defects.

Correct care of the head-injured patient should include monitoring of the following parameters:

- a) ECG;
- b) Sat O₂;
- c) EtCO₂;
- d) BGA (blood gas analysis), particularly PaCO₂;
- e) invasive blood pressure;
- f) central venous pressure;
- g) core and peripheral body temperature;
- h) hourly diuresis;
- i) intracranial pressure using an intraventricular catheter and/or intraparenchymal probe;
- j) cerebral perfusion pressure (CPP).

SjO₂ monitoring is not universally indicated, since no relation has been established between SjO₂ measurement and improved patient outcome.

Class C recommendation.—Children with severe head injury should be considered as potentially having multiple trauma and treated as such unless otherwise demonstrated by diagnostic testing.

Children with severe head injury should be considered as having a spinal cord injury unless this has been radiographically excluded.

In stabilizing the patient's condition, the following complications should be avoided and, where present, corrected with appropriate resuscitation:

- hypoxia;

- hypercapnia;
- severe hypocapnia (hyperventilation-induced);
- fever;
- anemia;
- hyponatremia;
- hypovolemia;
- arterial hypotension;
- hyperglycemia;
- hypoglycemia.

DIAGNOSTIC TESTING (DETECTION OF ASSOCIATED LESIONS, TREATMENT PRIORITIES)

The treatment priorities in patients with severe head injury are similar to those of patients with multiple trauma, as foreseen by the ATLS and PALS protocols.^{33, 34} On arrival at the hospital, with the child stabilized, emergency radiographic studies of the cervical spine, thorax and pelvis are ordered.

The secondary survey is initiated as soon as the primary survey has been completed and the patient is stable at the end of resuscitation maneuvers. The purpose of the examination is to systematically assess (head-to-toe examination) by clinical radiographic study and laboratory examination any injury associated with the trauma event. Monitoring of vital signs, and of the neurologic state in particular, is continued. Deterioration of vital and neurologic signs should prompt repetition of the primary survey.

Secondary Survey:

- head (inspection, palpation, otoscopy and ophthalmoscopy, complete neurologic examination with pupillary reflex, Glasgow Coma Scale, motor function, reflexes, tone, strength, cranial X-ray and CT);
- face (inspection, palpation of bones and teeth, head X-ray);
- neck, proceeding along the head-neck-chest axis, possibly with log-rolling maneuver which keeps the spinal column axially aligned during rotation with the aid of 3 or 4 assistants (inspection and palpation, cervical column X-ray in anteroposterior, oblique projections, MRI, CT);
- chest (inspection, palpation, percussion, auscultation, ECG, chest X-ray, chest CT);

- abdomen (observation, inspection, palpation, auscultation, bleeding from the nasogastric tube, rectal exploration, echography, abdominal CT, peritoneal lavage, urography, abdominal X-ray in lateral projection for pneumoperitoneum);

- pelvis (inspection, palpation of the iliac crests, bladder echography, retrograde urethrography, pelvis X-ray);

- vertebral column (remember the log-rolling maneuver and assess by inspection and palpation, observe sensorimotor functions, spinal X-ray, CT, MRI);

- extremities (inspection, palpation, assessment of peripheral pulses and skin sensation, radiography and angiography).

Having completed the secondary survey, the emergency treatment plan should be defined, while observing for any suspicious change in vital parameters, whose deterioration should prompt resuscitation maneuvers.

Class C recommendation.—Patients with head injury should be treated according to the priorities established by:

- ATLS;
- PALS.

3C Medical treatment

NEUROMUSCULAR BLOCKADE, SEDATION IN INTENSIVE THERAPY: INDICATIONS AND MODALITIES

Given the paucity of published works on this subject, the literature review was extended to include nonpediatric patients and articles older than 10 years.

Studies are unanimous in considering sedation in patients with acute head injuries an integral part of therapy. The general objectives of sedation in intensive therapy are: anxiolysis, analgesia, establishment of natural-like sleep, therapeutic facilitation and amnesia. In head-injured patients in particular, the aims of sedation are to attain adaptation to mechanical ventilation, control of neurovegetative disorders, treatment of intracranial hypertension, refractory epileptic seizures and cerebral protection.⁴⁸

In sedation by tracheal intubation, all authors agree that the procedure should always be performed, since adverse hemo-

dynamic systemic and cerebral responses have been observed in comatose patients, independently of the GCS score.⁴⁹ The only contraindications to sedation in this phase are: cardiocirculatory arrest, major and persistent hemodynamic instability, predictably difficult or impossible intubation and known or suspected allergy to used agents.⁵⁰ Head-injured patient should always be considered as being gastric full; hence, a rapid sequence intubation protocol should be carried out that foresees the use of etomidate in patients 2 years of age or older or ketamine and curarization with succinylcholine.⁵⁰ Other authors prefer midazolam and thiopentone, possibly associated with fentanyl.⁵¹

For sedation in intensive therapy, the most commonly used agents include:

- midazolam: in addition to its anticonvulsant action, midazolam depresses brain metabolism, though less than barbiturates or propofol. It has a half life of 2-4 hours, which may last up to 12 hours in neonates;⁴⁸

- opiates (particularly fentanyl): these agents induce sedation/analgesia without major hemodynamic effects.⁴⁸ According to Giroux, sufentanil increases cerebral blood flow (CBF) and hence also augments ICP, thus making it unsuited for sedation in these patients.⁵¹ When administered *via* bolus injection, these agents can lower mean arterial pressure (MAP) and CPP, whereas continuous infusion prolongs their duration of action (over 15 hours in neonates);

- propofol: this hypnotic has anticonvulsant effects, lowers CMRO₂ and CBF in dose-dependent fashion, with reduced ICP. It has a short half life.⁴⁸ Propofol may also lower MAP, less so by slow infusion of initial bolus and combined administration of inotropic agents. Major side effects resulting from prolonged infusion include:

- negatively inotropic effect and augmented vagal tonus with possible bradycardia and asystolia; in hypovolemic patients the agent may lower arterial pressure and hence CPP as well;

- neurologic manifestations such as opisthotonus, myoclonus and epileptoid seizures in the absence of EEG findings;

- metabolic acidosis, bradyarrhythmia and fatal cardiac failure were reported in patients less than 10-12 years of age who had received propofol infusions at doses > 4 mg/kg/h for longer than 48 hours and had co-existing respiratory infection;

- rhabdomyolysis and renal insufficiency;
- possible anaphylactic reactions, especially in subjects allergic to eggs;

- hypertriglyceridemia, ketonuria, increased PaCO_2 during mechanical ventilation;

- possible bacterial contamination of the drug.

Tolerance and dependence may also develop, with onset of withdrawal syndromes if administration is abruptly discontinued after prolonged infusion.⁵²

d) myorelaxants: these agents may be given in case of maladaptation to mechanical ventilation, when sedation/analgesia, although optimal, is not sufficient for maintaining satisfactory adaptation to the mechanical ventilator or in the presence of severe associated respiratory diseases or hemodynamic instability.⁵⁰ Curare compounds, although not having a direct effect on the central nervous system (CNS), may induce hemodynamic alterations, with possible repercussions on the CNS due to the histamine-releasing action many of these agents possess.

Succinylcholine seems to increase ICP, since fasciculations increase central venous pressure; dextrotubocurarine, vecuronium and atracurium, because of their marked histamine-releasing effects, do not appear to possess the requisites of first-choice drugs. In the use of atracurium and mivacurium, it should be remembered that their long time of onset and weak action rarely provide optimal intubation conditions at normally used doses. Instead, rocuronium, rapacurium and cisatracurium appear to be better indicated. Rocuronium at a dose of 2ED-95 permits the rapid induction of an efficacious state of myorelaxation, thus allowing quick establishment of airway patency.⁵³ Unfortunately, the strong dependence on patient age for recovery time of muscular activity remains, which is particularly evident in patients under

1 year. The same pharmacodynamic characteristics are attributable to rapacurium, which has an equally rapid time of onset. However, since this agent has reportedly caused severe episodes of bronchospasm, due to its chief action on cholinergic M2 receptors, and death, the drug has been withdrawn from the US market.⁵⁴

Of the last-generation non-depolarizing curare compounds, those that use the Hoffman pathway for their metabolism, like atracurium and its derivative cisatracurium, possess pharmacodynamic characteristics that are substantially independent of patient age. In particular, cisatracurium, unlike atracurium, has almost no histamine-releasing effect and provides optimal hemodynamic stability; the long times of onset (over 2 minutes) make it unsuited for use as a first-choice drug in emergency situations;

e) lidocaine. According to Greenwald,⁵⁵ lidocaine may be used whenever airway manipulation is necessary (reintubation, aspiration). Besides being given *via* the intravenous approach, it can also be administered as an aerosol or instilled directly into the tracheal tube.

Class C recommendation.—Sedation should always be induced in head-injured patients. Sedation should be considered an integral part of therapy since it allows adaptation to mechanical ventilation, control of neurovegetative disorders, treatment of intracranial hypertension and refractory epileptic seizures and cerebral protection. None of the currently available pharmacological agents possess all the characteristics of an ideal drug.

Class C recommendation.—Tracheal intubation should be performed only after the patient has been sedated in order to preclude adverse systemic and cerebral hemodynamic responses. Contraindications against this recommendation include cardiocirculatory arrest, major and persistent hemodynamic instability, predictably difficult or impossible intubation and known or suspected allergy to the agents used.

Class C recommendation.—All trauma patients should be considered as being gas-

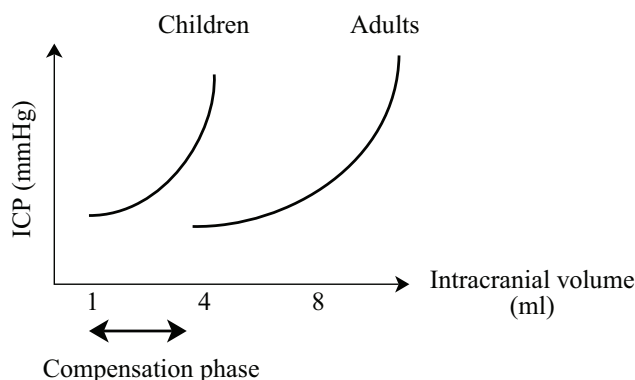


Figure 1.—Cerebral compliance curves.

tric full, hence the need to apply a protocol of rapid sequence tracheal intubation after sedation and possible curarization with rapid-onset myorelaxants (succinylcholine 1 mg/kg or rocuronium bromide 0.6-0.9 mg/kg). In the use of succinylcholine, account should be taken of increased ICP which, according to some authors, results from fasciculations this drug causes.

Class C recommendation.—For sedation in intensive therapy, the most commonly used drugs are midazolam and opiates (particularly fentanyl).

Propofol may be used (continuous infusion dose of 6-8 mg/kg in patients > 3 years); caution is advised because of the agent's hemodynamic effects and severe side effects (metabolic acidosis, bradyarrhythmia, asystolia, cardiac failure, rhabdomyolysis etc.) reported following continuous infusion at doses > 4 mg/kg/h for more than 48 hours.

Myorelaxants (preferably those without histamine-releasing action) may be associated in case of maladaptation to ventilation or severe co-existing respiratory diseases. In this case, cisatracurium (at doses between 1 and 3 g/kg/min), given its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, may be considered a first-choice drug.

Lidocaine (administered *i.v.*, as aerosol or directly instilled into the tracheal tube) may be administered in case of airway manipulation (reintubation, bronchoaspiration).

Class C recommendation.—Sedation should be discontinued to allow clinical reassessment whenever conditions and clin-

ical examination and diagnostic tests so indicate.

INDICATIONS FOR ICP MONITORING

In the discussion of this centrally important aspect, it should be kept in mind that pediatric patients present with particular pathophysiological features that vary according to age. During the first week of life, a full-term infant has a fixed diuresis that produces a 10% loss of intrastitial and intracellular volume in water and salts, so that ICP is very low and sometimes negative for several days. The mean values range from 0 mmHg to 6 mmHg, with a mean of 3.3 mmHg until the seventh month of life. ICP increases gradually with age, until it reaches adult values (10-18 mmHg) at the beginning of adolescence.

The relation between ICP and intracranial volume (ICV) constitutes cerebral compliance. Once the compensation limit is surpassed, even a modest increase in ICV may provoke a major sudden increase in ICP. Children, because of their particular anatomy, have lower cerebral compliance compared with adults when there is an acute rise in ICV. In fact, the *dura mater* and the fibrous sutures are not elastic if acute distension occurs (hemorrhage, posttraumatic edema), whereas the anatomy is able to distend when the volume increases gradually (neoplastic diseases) (Figure 1).

CPP may also vary with age: in neonates it is 25 mmHg, 40 mmHg in infants, and 70-80 mmHg in adolescents; CBF is higher in children than in adults (neonates = 40 ml/g/min; children from 6 months to 3 years = 90 ml/100 g/min; 3-to-12-year olds = 100 ml/100 g/min).

CO₂ is the most important cerebral vasodilator in children as well, so that variations in CO₂ are linearly proportional to changes in CBF.

Having said this, because of the paucity of publications on this subject, we extended the literature search to include studies on nonpediatric patients and articles older than 10 years.⁵⁶⁻⁶¹ Despite the extended search, it was not possible to define a standard or GL due to the lack of pediatric studies with sufficient evidence.

ICP monitoring is indicated in patients with severe head injury. A significant correlation has been demonstrated between (1) intracranial hypertension and poor neurologic outcome and (2) ICP monitoring + aggressive treatment of intracranial hypertension and more favorable outcome.⁶²⁻⁶⁷ The presence of fontanelles and/or open sutures does not inhibit the development of intracranial hypertension nor does it affect the utility of ICP monitoring.

There is no indication for routine ICP monitoring in patients with mild or moderate head injury; however, monitoring may be indicated in patients with (1) GCS or GCSp < 8 and radiographic evidence (CT) of hematoma and/or intracranial contusions, cerebral edema, compression of the cisterna basalis and (2) severe head injury and negative CT but evidence of decortication or decerebration (unilateral or bilateral), anisocoria, systemic arterial hypotension, need to keep the patient sedated or anesthetized for a prolonged period in order to carry out the necessary windows of assessment, or should it be impossible to perform CT in case of clinical deterioration.

Class C recommendation.—ICP monitoring appears to be indicated in patients with (1) GCS or GCSp < 8 and radiographic evidence (CT) of hematoma and/or intracranial contusions, cerebral edema, compression of the *cisterna basalis* and (2) severe head injury and negative CT but evidence of decortication or decerebration (unilateral or bilateral), anisocoria, systemic arterial hypotension, need to keep the patient sedated or anesthetized for a prolonged period with no possibility to carry out the necessary windows of assessment, or should it be impossible to perform CT in case of clinical deterioration.

THRESHOLD ICP LEVELS

Because of the paucity of publications on this subject, we extended the literature search to include studies on nonpediatric patients and articles older than 10 years.^{56, 62, 63, 68, 69}

The literature provides little or contradictory information on ICP threshold values, so that it is difficult to define a standard and/or

GL, given the lack of studies with sufficient evidence. In agreement with results reported by Skippen⁷⁰ (ICP is 2 mmHg in the neonate, 5 mmHg within the first year of life, 10 mmHg up to 10 years, 12 mmHg at 12 years and 15 mmHg at 15 years while CPP is 50 mmHg in the neonate and up to 5 years and then 60 mmHg from 12 years) it appears appropriate to set an age limit, thus dividing the population into 2 age groups:

a. children 2 years: the ICP threshold value is twice that considered normal for age (4-10 mmHg). Since for this age group there are no accurately definable ICP threshold values, it appears appropriate to use a therapeutic strategy directed at maintaining adequate CPP;

b. children > 2 years: an ICP > 20-25 mmHg may be considered a threshold value. It is stressed, however, that these values are only indicative and that they should be correlated with the patient's clinical assessment and size. A thin 2-year-old with an ICP of 16 mmHg could require therapy, whereas an adolescent weighing 100 kg may require treatment only when ICP rises above 25 mmHg.

The interpretation of findings and the indication for treatment, whatever the ICP threshold value considered, should be corroborated by neurologic examination, multiparametric monitoring and radiographic studies. The negative effect intracranial hypertension has on outcome is directly proportional to the duration of hypertension and its peak value.

Class C recommendation.—It is not possible to define with absolute certainty a ICP threshold value in pediatric patients. It appears appropriate, however, to set an age limit, thus dividing the population into 2 age groups:

a. children < 2 years: the ICP threshold value is twice that considered normal for age (4-10 mmHg). Since for this population segment there are no accurately definable ICP threshold values, it appears appropriate to use a therapeutic strategy directed at maintaining adequate CPP;

b. children > 2 years of age: an ICP > 20-

25 mmHg may be considered a threshold value. It is recommended, however, that these values are only indicative and that they should be correlated with the patient's clinical assessment and size. A thin 2-year-old with an ICP of 16 mmHg could require therapy, whereas an adolescent weighing 100 kg may require treatment only when ICP rises above 25 mmHg.

Class C recommendation.—The interpretation of findings, whatever the ICP threshold value considered, should be corroborated by neurologic examination, multiparametric monitoring of vital functions and radiographic studies.

DIFFERENT TYPES OF MONITORING

While it is impossible to define a standard and/or GL due to the lack of pediatric studies with sufficient evidence, we may draw some points from studies on adults.^{71, 72}

In pediatric patients, ICP may be measured using an intraventricular catheter⁷³ (considered the golden standard: major accuracy, reliability, less costly; can be recalibrated and allows liquor drainage for therapeutic purposes) and intracranial intraparenchymal pressure transducers (highly accurate and reliable compared with measurements using ventriculostomy; cannot be recalibrated, does not allow deliquoration) and intracranial extraparenchymal sensors (subarachnoid, subdural, epidural; afford less accuracy and reliability; no class III data or above available; cannot be recalibrated, do not allow deliquoration).

Catheter placement should be performed in the operating room or, conditions allowing, in the intensive care unit (sterility level equal to that of operating room). The complication rate associated with monitoring is low for general complications (bleeding, epileptic seizures, infection) and for specific complications (loss of wave shape, system decalibration).

Class C recommendation.—Although the literature contains no studies with sufficiently high evidence, ICP monitoring using an intraventricular catheter is generally considered the gold standard; it ensures a high lev-

el of accuracy and reliability and also permits therapeutic deliquoration when needed.

Class C recommendation.—After 2 failed attempts at positioning an intraventricular catheter, an intraparenchymal catheter should be placed. Other monitoring methods are not considered reliable.

Class C recommendation.—Placement of an ICP monitoring catheter should be performed in the operating room or the intensive care unit, as conditions allow (sterility equal to that of the operating room).

CPP: INDICATIONS OF STANDARD CPP VALUES

CPP monitoring and control constitute a priority in the treatment of head-injured children. If kept within the normal range, CPP is an important but not the only parameter in limiting secondary cerebral damage and in determining patient outcome.

The literature review confirmed the need for further studies to respond to several open questions, the foremost of which are the CPP target value based on patient age and the role of CCP in maintaining CBF.⁷⁴

In young patients, recent data appear to emphasize the importance of maintaining CCP at not less than 40 mmHg; however, no correlation was shown between maintenance of CPP $\geq$ 50 mmHg and good outcome (Glasgow outcome score).^{58, 63, 66, 75-77}

What may appear paradoxical is, in fact, justified by the complexity of cerebrovascular response to cranial trauma in children, which differs from that in adults, and it is multifactorial in etiology. An important role has been attributed to cerebral vascular resistance in maintaining adequate CBF, hence the need to study more deeply changes in CBF and cerebral metabolism following trauma.^{60, 78, 79}

As mentioned above and as described for ICP, in CPP it appears advisable to distinguish between values appropriate for age group. The recommended CPP values appear to be:

- neonates: 40 mmHg;
- patients < 5 years: 50 mmHg;

- patients 5-15 years: 60 mmHg;
- patients > 15 years or younger but heavy for age: 70 mmHg.

Class C recommendation.—Maintenance of adequate CPP plays a central role in determining good patient outcome. CPP values should therefore be carefully monitored during the clinical course of acute head injury. If CPP remains low, within the normal range or borderline, patient volemia should be checked (control of central venous pressure and if necessary treated with fluids or vasoactive agents, noradrenalin or dopamine).

Class C recommendation.—As described for ICP threshold values, so too in CPP it appears appropriate to distinguish between CPP values appropriate for age. The recommended CPP values are:

- neonates: 40 mmHg;
- patients < 5 years: 50 mmHg;
- patients 5-15 years: 60 mmHg;
- patients > 15 years or younger but heavy for age: 70 mmHg.

3D Techniques and drugs for cerebral distention

HYPERVENTILATION

The pathophysiology of pediatric acute cerebral trauma differs from that of adults since it is characterized by a higher frequency of increased CBF, with subsequent augmentation of ICP. For this reason, several authors have recommended instituting iatrogenic hyperventilation until PaCO₂ values between 20 torr and 25 torr are reached.^{80, 81} This was reportedly done to lower CBF, thus reducing cerebral blood volume (CBV) and ICP.

More recent data have completely reversed these conclusions, demonstrating that hyperventilation may cause cerebral ischemic damage in head-injured patients. A correlation was observed between ischemia, defined as CBF < 18 ml/100 g/min, and hypocapnia, with a reduction of CBF of up to 73% and PaCO₂ values < 25 torr.^{76, 82} To date, studies in the literature offer no recommendations on PaCO₂ values. Instead, authors suggest careful observation of SjO₂ and AvdO₂ values and their change in relation to variation in

PaCO₂, which can provide useful indications on changes in CBF.⁶³

Hyperventilation should therefore be instituted with caution and monitored with care.⁵⁰ It should be kept as a last resort for controlling ICP, *i.e.* when ICP is refractory to sedation, muscular paralysis, osmotic diuretics and deliquoration. It should be associated with careful assessment of O₂ consumption. SjO₂ seems to be a useful monitoring parameter in the presence of elevated ICP. Comprehensive knowledge in pediatrics is lacking, however.⁸³

The use of EtCO₂ as the sole reference parameter of CO₂ plasma levels is not recommended in head-injured patients since it underestimates PaCO₂ by about 2-5 torr.⁸⁴ This gradient may further vary in the presence of impaired cardiac and respiratory function. Moreover, in children, especially those under 10 kg, due to low flow volume, PaCO₂ may be grossly underestimated with respect to EtCO₂.

Class C recommendation.—Patients with head injury should be ventilated to maintain normocapnia (PaCO₂ > 38 mmHg). In the initial stages of trauma, hyperventilation should be avoided. It can be applied for brief intervals in the presence of acute neurologic deterioration with increased ICP refractory to other measures such as sedation, muscular paralysis, spinal fluid (SF) drainage, administration of osmotic diuretics and the search of an adequate posture. During hyperventilation, monitoring of SjO₂ and AvdO₂ and CBF could offer a valuable means to identify ischemia secondary to hypocapnia.

Class C recommendation.—Short-term hyperventilation can be used in the absence of other available means (*e.g.* during intra- or extrahospital transport) to control clinical conditions of augmented ICP.

Class C recommendation.—Arterial CO₂ levels should be assessed taking into account PaCO₂ values but not EtCO₂ values.

MANNITOL

Data on the use of mannitol in traumatic head injury are lacking, so that the literature

search was extended to include adult studies.⁸⁵⁻⁸⁷ There is no sufficient data to recommend the use of mannitol in bolus rather than in continuous infusion, even though it is commonly given in bolus, or doses other than those currently administered. The recommended dose is 0.25 g/kg/dose. The interval should be 4-8 hours. Mannitol is more efficacious than barbiturates in controlling ICP, allowing its use in severe cerebral edema or incipient cerebral herniation. It has a double mechanism of action: it reduces blood viscosity and reduces extravascular volume. Its pharmacologic efficacy is linked to an increase in plasma osmolality of 300-320 mosm/L.^{83, 88} These effects depend closely on the integrity of the blood-brain barrier. To date, there are no data available to recommend the use of mannitol in the prehospital phase of acute head injury.⁸⁹ Moreover, no data compare mannitol with other drugs and/or interventions to reduce ICP.

The combined use of furosemide (0.3-0.4 mg/kg) seems to speed up the desired hyperosmolar effect, thus significantly reducing liquor production of the choroid plexus and avoiding the initially increased intravascular volume mannitol produces.

Recently, 3% saline hypertonic solutions were proposed as a replacement for mannitol.⁹⁰ In neonates and infants, the relation between cerebrovascular fragility, risk of bleeding and hypernatremia limits its clinical use.

Class C recommendation.—Mannitol should be reserved for head-injured patients with severe cerebral edema and significantly elevated ICP and/or cerebral herniation. The recommended dosage is 0.25-1 mg/kg/dose given over 20-30 minutes every 4-8 hours to maintain plasma osmolality above 320 mosm/L. In younger patients, careful control of blood chemistry parameters is particularly recommended, with special attention directed at controlling plasma levels of serum electrolytes and renal function indicators.

BARBITURATES

Because of the paucity of publications on this subject, we extended the literature search

to include studies on nonpediatric patients and articles older than 10 years.

In the past, barbiturate therapy was instituted early in acute head injury to provide neuroprotection, *i.e.* to reduce cerebral metabolic O₂ demand and to prevent intracranial hypertension. Today, however, it is widely recognized that this approach is not warranted and that barbiturates are not part of standard therapy for intracranial hypertension but should be reserved for refractory cases and considered as extreme therapy instead.

There is no indication for the use of barbiturates as sedatives. As is known, barbiturates reduce brain metabolism, cerebral O₂ consumption and the CBF associated with it. According to recent reports,⁵⁰ the chief mechanism of action is cerebral vasoconstriction followed by lowering of CMRO₂; hence, if the barbiturate-induced reduction in CBF is greater than the reduction in cerebral metabolism, ischemia may ensue (indication for monitoring SjO₂ during barbiturate therapy). Moreover, barbiturates inhibit free-radical-mediated lipid peroxidation; this is the neuroprotective effect as it is understood today.⁹¹

The pharmacokinetics of barbiturates administered in high-dose continuous infusion is practically the same in adults as in children. The only difference is a 33% reduction in half-life elimination in children.^{92, 93}

In the use of these drugs, North American and British authors prefer pentobarbital in continuous infusion, while reserving thiopental (bolus 2-4 mg/kg) for acute rises in ICP. In Italy, because pentobarbital is not available, thiopental is used for continuous infusion instead.

There is no unanimous consensus on the doses at which thiopental should be administered. As regards the duration of barbiturate therapy, the most accurate indications are given in a study by Eisenberg,⁹⁴ which reports that after attaining control of ICP (< 20 mmHg for 48 hours), the infusion should be gradually discontinued over 3 days.

Authors agree that the control of treatment efficacy should be based on EEG monitoring. The objective is to achieve a burst-suppression pattern with silent periods of 10-20

seconds, corresponding to a reduction in metabolism and blood flow of about 50%.⁹⁵ EEG should be recorded continuously; when this is not possible, at least one trace should be performed every day. Blood concentrations are a poor guide to treatment, since it is difficult to accurately determine the therapeutic range.⁹¹

The main side effect of barbiturate therapy is cardiocirculatory depression; hence, treatment should be undertaken only in normovolemic and hemodynamically stable patients, with adequate hemodynamic monitoring (invasive measurement of arterial pressure and central venous pressure, placement of a Swan-Ganz catheter or PiCCO) and, when needed, administration of inotropic agents or vasopressors.⁹⁶ A major incidence has been reported of infection and decubitus sores, in addition to induction of hepatic enzymes.^{91, 97}

In brief, there appears to be unanimous consensus on the efficacy of barbiturate therapy in patients with intracranial hypertension refractory to maximum conventional therapy, notwithstanding the burdensome side effects, particularly on hemodynamics, this therapy can produce.^{55, 98, 99}

Class C recommendation.—While barbiturates may be efficacious in the treatment of intracranial hypertension, they should be reserved for cases refractory to maximum conventional therapy (sedation, muscular paralysis, deliquoration, mannitol, moderate hyperventilation, posture) and should be considered extreme therapy. There is no indication for their use as sedatives.

Class C recommendation.—Thiopental sodium should be administered in a slow bolus infusion at an initial dose of 5 mg/kg, followed by continuous infusion at a dose usually between 5 mg/kg/h and 30 mg/kg/h to produce a burst-suppression pattern on the EEG trace.

After attaining control of ICP (< 20 mmHg for 48 hours), the infusion should be gradually discontinued over 3 days.

North American and British protocols call for the use of pentobarbital, which is not commercially available in Italy.

Class C recommendation.—Control of efficacy of barbiturate therapy is mainly based on EEG monitoring which should be recorded continuously or, when not possible, at least once daily. The objective is to achieve a burst-suppression pattern with silent periods of 10-20 seconds, corresponding to a reduction in metabolism and blood flow of about 50%. Plasma levels are of little use as a guide to treatment.

Class C recommendation.—Barbiturate therapy may cause cardiocirculatory depression. Hence, patients should be normovolemic and hemodynamically stable, with adequate hemodynamic monitoring (invasive arterial pressure and central venous pressure, placement of a Swan-Ganz catheter or PiCCO) and, when needed, administration of positively inotropic agents or vasopressors.

Since a major incidence of infection and decubitus has been reported, careful attention should be directed at preventing them.

CORTICOSTEROIDS

Although the first studies on the use of glucosteroids (dexamethasone) to prevent edema in acute head injury were conducted 25 years ago, their effect on outcome remains controversial and unproven. In adults, the GL of the Brain Trauma Foundation and the Cochrane Library do not recommend the use of corticosteroids in severe head injury.^{72, 100}

In head-injured children, no clinical studies have demonstrated that corticosteroids are efficacious.^{83, 101} Similar to findings in adults, the use of steroids may be burdened by an increase in associated complications, comprising a higher incidence of infection and gastrointestinal bleeding, probably due to the diminished endogenous synthesis of cortisol.^{102, 103}

Of special interest is a multicenter study currently underway (CRASH Study) aimed at assessing the efficacy of prednisone in severe head injury. The study population consists of adult patients.

Class C recommendation.—To date, the literature reports no clinical evidence for recommending the use of corticosteroids in acute

head injury. Where used, these drugs appear to be responsible for increased morbidity and associated complications (gastrointestinal bleeding, higher incidence of infection).

OTHER METHODS: HYPOTHERMIA

Few studies have investigated the use of hypothermia in pediatric patients with severe head injury. The first was a work by Matthews conducted in 1995, in which the author concluded that mild induced hypothermia does not affect the central thermoregulation set point but rather stimulates body metabolism, with the production of extracellular toxic substances.¹⁰⁴ In a study by Aibiki (2000), it was found that moderate hypothermia (32-33° C) may limit secondary damage by reducing the production of prostanoids; while children were included, their number was not relevant.¹⁰⁵ Children were included in the studies Shiozaki conducted in 1993, 1998 and 2001, where the number of children was limited and the conclusions were contradictory.^{106, 107}

The most recent work is that of Biswas (2002). In this randomized study, 21 patients under 18 years, with GCS $\leq$ 8, admitted within 6 hours of the trauma event, were assigned to 2 groups, of which the one (11 patients) was treated in normothermia and the other was treated with moderate hypothermia (32-34° C). The results suggest that moderate hypothermia (32-34° C) induced within 6 hours of severe head injury and maintained for 48 hours may be able to reduce ICP with good tolerability. The major limitation to the study was the small sample size.¹⁰⁸

In brief, although these studies demonstrated high evidence levels and conclude that moderate hypothermia may be able to limit secondary damage, they are few in number and included very few pediatric patients.¹⁰⁹⁻¹¹² Hence, there is a clear need for multicenter trials with a greater number of pediatric patients with severe head injury.⁹⁵

Class C recommendation.—To date, the literature reports no clinical studies that have extensively investigated the use of hypothermia in severely head-injured children. In our opinion, this method should be reserved for

highly specialized pilot centers. At the present state of knowledge, what can be recommended is maintenance of normothermia with prompt correction of any condition of hyperthermia (which increases CMRO₂ up to 10% for each increase in degree C of body temperature, according to some authors), using physical and pharmacological means.

ANTICONVULSANT PROPHYLAXIS

Post-trauma convulsions are defined as those that arise after penetrating or non-penetrating trauma and not attributable to other causes.

Post-trauma convulsions are classified as immediate when they develop within 24 hours of the trauma event, early when they appear within 7 days of the trauma event, or late when they appear 1 week after the event.

The rationale for anticonvulsant prophylaxis is based on the need to prevent seizures, since the related further increase of ICP and CMRO₂ exacerbate the damage to an already suffering brain.¹¹³

Few studies in the literature report on the efficacy of antiepileptic post-trauma prophylaxis in head-injured patients and none have been able to demonstrate a benefit from its use.^{83, 114-116} Nonetheless, most authors agree that anticonvulsant treatment is useful in the prevention of early seizures in at-risk subjects.^{117, 118} The use of the drugs mentioned above for the prevention of late post-trauma convulsions was not found to be useful.

The factors that augment the risk of developing seizures include:

- GCS < 10;
- depressed cranial fracture;
- subdural hematoma;
- peridural hematoma;
- intracerebral hematoma;
- penetrating wound;
- age < 24 months.

Class C recommendation.—The literature reports no high-level scientific evidence for the prophylaxis of early post-trauma epileptic seizures. Since no consensus position was achieved within the Work Group, no protocol for anticonvulsant prophylaxis can be recommended by this group of experts.

As the literature reports no contraindications against its use, when performed, anti-convulsant prophylaxis should be instituted on arrival at the hospital and continued for 1 week after the trauma event. To date, no anti-convulsant drug or protocol has been demonstrated more efficacious than any other. Reference drugs may include long-acting barbiturates and hydantoin. Among barbiturates, one limitation to their use may be the interference they can cause with neurologic assessment. The intravenous route of administration is recommended because it permits a more rapid achievement of efficacious drug concentration.

PATIENT POSTURE

No studies were found in the literature that assessed head position in pediatric patients with severe head injury. Relevant works concerned patients over 14 years of age.

Since the mechanisms that regulate CBF in trauma patients with increased ICP are altered, little information is available on the effect of postural changes on CBF.¹¹⁹ Based on the primary role CPP (MAP-ICP) plays in determining CBF, Durwart *et al.* suggested that moderate head elevation could reduce ICP, while maintaining adequate CCP. Rosner *et al.*¹²⁰ reported that the horizontal position increased CPP regardless of ICP values. In contrast, Winkelman¹²¹ reported improvement in ICP and CPP with head elevation in patients with non-penetrating head injury. Moraine *et al.* showed that in head-injured patients CBF diminishes gradually when the head is raised from 0° to 45° and recommended a maximum elevation of 30°.¹²² In contrast, another study showed no effect on cerebral hemodynamics after rotational therapy.¹²³ Mazzola⁸³ concluded that a 30° head elevation in patients with acute head injury could be useful in lowering ICP, while maintaining MAP.

To date, there is no consensus on optimal head position to maintain adequate CBF in head-injured patients; the best head position should be established empirically by monitoring CPP and ICP.

Class C recommendation.—Based on current scientific knowledge, it is not possible to

establish a priori the optimum posture of patients with acute head injury. In agreement with evidence from the observation of adult patients, moderate head elevation appears to be beneficial (30°). Head position should be checked against CPP and ICP values.

3E Blood coagulation and head injury

Most recent studies have reported that the incidence and the severity of disseminated intravascular coagulation DIC are proportional to the severity of acute head injury and GCS. In blood coagulation processes, fibrinolysis plays a central role in cerebral protection since it is responsible for protecting the brain during DIC. According to numerous studies, alterations in the fibrinolysis system, in particular that of plasminogen activator inhibitor (PAI), are involved in the pathogenesis of acute respiratory distress syndrome (ARDS) and multiorgan failure (MOF).¹²⁴⁻¹³⁰

Conservation or restoration of the coagulation and the fibrinolysis systems may play an important part not only in limiting cerebral damage but also in improving outcome by reducing the incidence of multiorgan damage, which, together with cerebral damage or subsequently, often leads to the death of patients with acute head injury.

In addition, treatment with AT III¹³¹ and activated Protein C, by controlling DIC, will soon allow not only a limitation of damage to the brain and other organs but also a reduction in the incidence of rebleeding in patients with post-trauma or postoperative cerebral hemorrhage. As demonstrated by Menges, rebleeding is often provoked by a syndrome of selective consumption of several coagulation factors (factor XIII, in particular, due to increased thrombogenesis).

Class C recommendation.—Systematic study is needed on coagulation factors and fibrinolysis (PT, PTT, AT III, D-dimer) in severely head-injured children, since, given the elevated incidence of DIC, especially within the first hours following trauma, evidence for such detectors may allow the early identification and correction of alterations in coagulation, while limiting systemic damage.^{132, 133} It is noteworthy that in

many acute head-injury treatment protocols in general, and pediatric protocols in particular, no or very little room is dedicated to brain damage secondary to alterations in hemostasis.

Class C recommendation.—Given the elevated tissue factor concentration, the principal trigger of coagulation in the brain, early treatment of the natural anticoagulant deficiency underlying DIC and acute head injury is appropriate. This should be regulated not only based on AT III and Protein C levels, which may change over time, but also on the concentration of the main markers of thrombin formation (thrombin-antithrombin complex, prothrombin fragments on conversion to thrombin: F1+2, D-dimer).

3F *Nutrition support in patients with severe head injury*

In trauma, nociceptive stimuli, tissue factor release, inflammatory processes, modification of volemia,¹³⁴ temperature, acid-base parameters and tissue anoxia, all produce an increase in catabolizing hormones (cortisol, catecholamine and glucagon), associated with a reduced peripheral response to anabolizing hormones (insulin). Subsequently, a hypermetabolic and hypercatabolic state ensues that is responsible, in the absence of adequate nutritional support, for an increased catabolism. This phenomenon is less evident in children than in adults with head injury.

Lipid metabolism is characterized by an augmented oxidation of fatty acids, with a reduction in polysaturated and an increase in saturated fatty acids. Clinical evidence for this syndrome is given by reduced muscle mass and body weight. The introduction of artificial nutrition in therapeutic regimens has led to improved prognosis in many critical patients.

To correctly determine a nutritional protocol, it is appropriate to assess protein-energy malnutrition (PEM) through the use of common indices sensitive to alterations in the deficiency. In children, however, it may be sufficient to perform a clinical examination with measurement of body weight in rela-

tion to age and biochemical and immunologic indices.¹³⁵

A fundamental consideration is that energy requirements in children differ depending on age and weight. It has been estimated that during the first year of life about 120 kcal/kg body weight/*die* are required and that this amount gradually diminishes over the next 10 years.

Considering that protein metabolism in children is characterized by a strongly positive nitrogen balance, protein requirement is extremely high in children in relation to growth. It has been demonstrated, in fact, that in neonates and infants the protein requirement is 2.5-3 g/kg body weight/*die*, which decreases to 1.5-2 g/kg body weight/*die* in school-aged children. It should also be remembered that because of the immaturity of the child's enzyme system, amino acids such as taurine, arginine, cysteine and histidine are essential.¹³⁶ Also, nutritional needs increase significantly in children who become hypercatabolic, as in patients with acute head injury.

Therapeutic strategies call for the use of artificial nutrition: parenteral nutrition (PN) and enteral nutrition (EN). When the gastrointestinal approach is available, EN is preferable, wherein nutrients are administered through a nasogastric tube or a nasojejunal tube or *via* gastrojejunostomy.¹³⁷ Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) is a special form of EN that is indicated for periods longer than 30 days.

The literature lists few reports on the use of artificial nutrition in head-injured patients. Most of these studies refer to PEG, which is gaining in use because of the improved nutritional status it produces in severely head-injured patients without MOF.¹³⁸⁻¹⁴¹

A study investigating energy expenditure, nitrogen excretion and dosage of serum proteins during the first 2 weeks of hospitalization showed that the increase in caloric intake between the first and the second week led to an improvement in these parameters and thus in prognosis as well.¹⁴²

Class C recommendation.—To counteract the hypercatabolic phase following severe acute head injury, nutritional sup-

port should be instituted with the administration of PN or EN. The recommended protocol entails:

1. Correction and stabilization of vital functions (cardiocirculation, respiration, electrolyte, acid-base status, metabolite balance, hyperglycemia).

2. Assessment of nutritional status (clinical examination, blood chemistry and immune tests) and degree of hypercatabolism (excretion of urinary ureic nitrogen).

3. Nutritional support should be instituted as early as possible by giving nutrients gradually until the estimated protein-calorie ratio is attained;

- a) when the enteral approach is not available, the parenteral route should be used, with initial administration of glucose, amino acids, electrolytes and vitamins, followed later by fats (30% of total nonprotein caloric intake) and micronutrients (Zn, Cu);

- b) after establishing the fitness of the gastrointestinal tract, start EN with the administration of nutrients by slow infusion (10 ml/h), increased gradually in relation to tolerability, until attaining desired volume;

- c) an association of PN and EN (mixed nutrition) is needed when it is not possible to administrate the established complete enteral dose;

4. In enteral nutrition, tubes (polyurethane or silicone) should be placed in the jejunum or the duodenum. Use PEG only when prolonged enteral nutrition is foreseen (> 30 days).

3G Medical care protocol. Algorithm for the treatment of severe head injury

The preceding paragraphs examined various aspects of the care of head-injured patients. An additional consideration is that they constitute distinct moments in the treatment of severe head injury, each with different priorities which can only partially be appreciated from reading the preceding account. To better describe the therapy sequence, various authors have used the term step therapy. This indicates a staged planning of therapy based on the patient's clinical

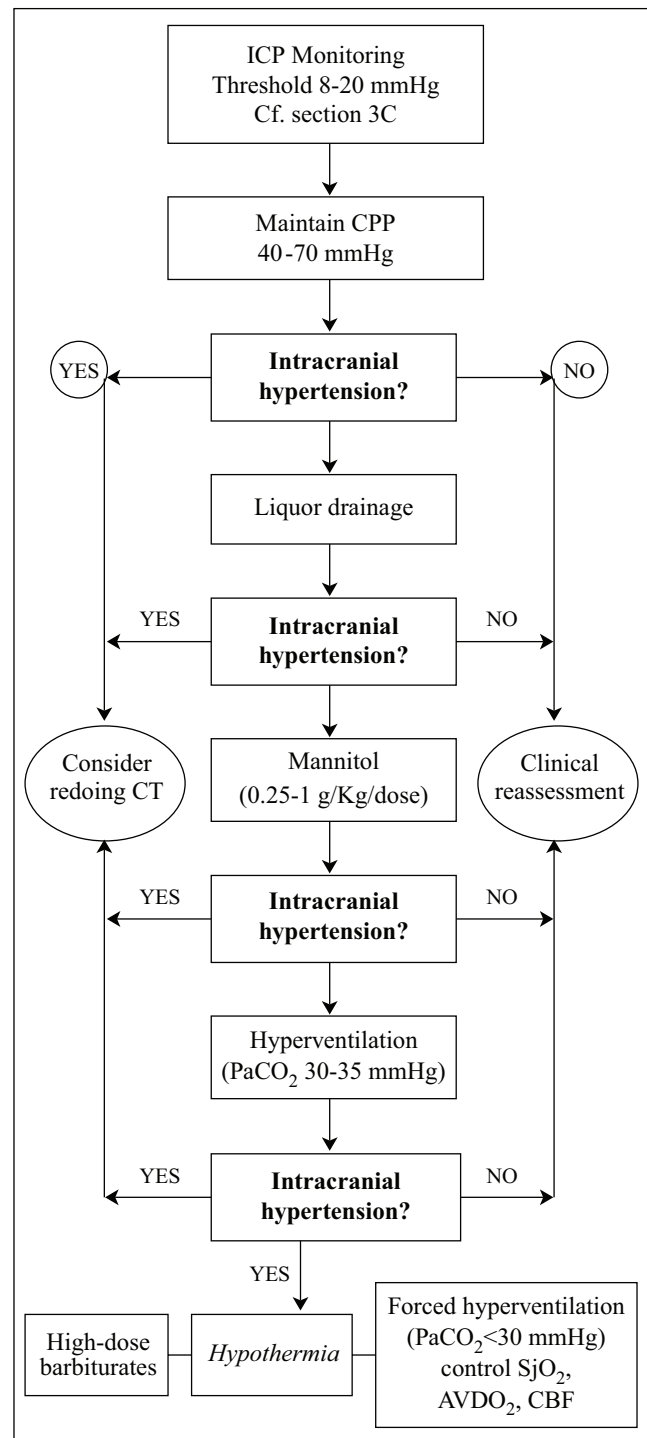


Figure 2.—Algorithm for the treatment of severe head injury.

cal status after a careful risk-benefit analysis of each stage of therapy.

First and foremost, the patient monitored according to the GL provisions should be normovolemic, with stable cardiocirculatory condition, and with respiratory function adequate for tissue metabolism require-

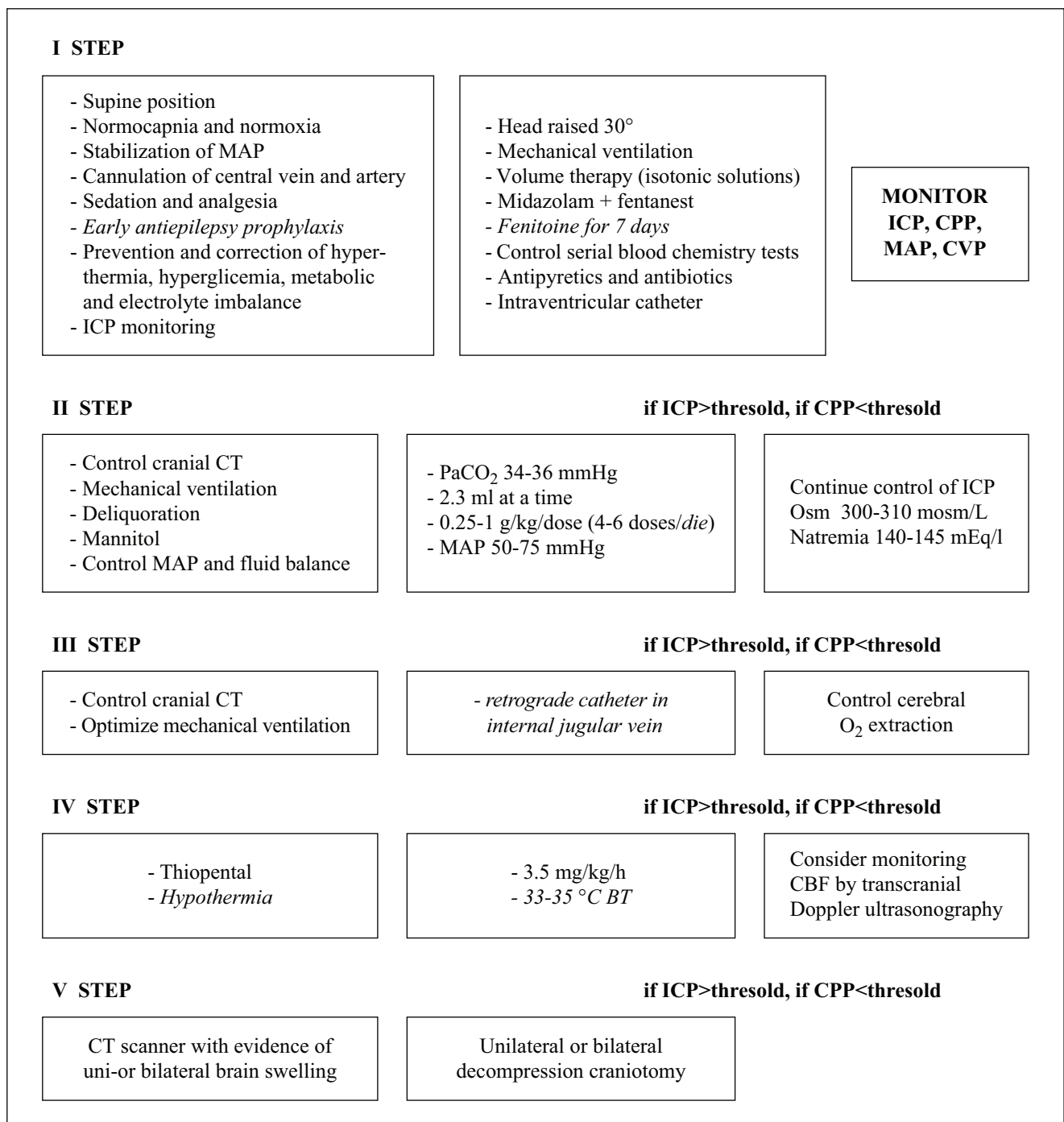


Figure 3.—Algorithm for treatment of severe head injury.

ments. The patient should also be sedated and adapted to the respirator, and the head elevated to about 30°. In severe head injury, a catheter should be positioned, preferably an intraventricular device, to allow monitoring of ICP and therapeutic deliquoration, as needed. If ICP and CPP values lie within the normal range for patient age, myoresolution is not necessary. If they are outside the

normal range, the first recommended therapeutic step is to perform deliquoration. If, despite accurate deliquoration, CPP values are abnormal with respect to ICP, which remains above the threshold value, then curarization should be performed. If, despite these measures, CPP and ICP do not return within the target range, then the next recommended step is to institute osmotic

diuretic therapy (mannitol or hypertonic solutions).

These procedures are carried out in the initial phase of therapy for severe acute head injury. Diagnostic radiographic controls (CT) are recommended on admission of patients with GCS < 8 in the presence of significantly altered clinical condition (decrease of 2 points on the GCS) or due to the persistence of elevated ICP resistant to treatment. It should also be considered that in this phase all measures are generally characterized by a low incidence of side effects.

The second level of treatment is reserved for patients not responding to the first series of treatments. The persistence of elevated ICP, with CPP below the minimum level, requires more aggressive treatment and is hence more heavily burdened by complications. In these patients, after the presence of neurologic injuries requiring surgical treatment has been excluded, administering high-dose barbiturates should be considered when clinical conditions so allow, hyperventilation and, in the final instance, unilateral or bilateral decompression craniotomy, depending on the clinical picture (Figures 2, 3).

Appendix

4A Anesthesia in severe head injury

PRINCIPAL OBJECTIVES

Pediatric neuroanesthesia can be summarized under the following basic points:

1. Adequate supply of energetic substrate to the cerebral parenchyma.
2. Induction of an adequate depth of anesthesia, analgesia, amnesia, akinesia.
3. Reduction of damage caused by surgical divaricators through the use of physical and pharmacological measures, thus promoting optimal exposure of the surgical field.
4. Prompt intraoperative emergency treatment (massive cerebral edema due to surgical manipulation or occlusion of the main venous drainage pathways, hemorrhaging due to injury of the venous sinuses or the large arterial trunks, hemodynamic instabili-

ty caused by surgical stimulation of the brainstem).¹⁴³

These objectives are integrated within the wider concept of maintenance of cerebral homeostasis, which can be summarized under the following 6 points:^{144,145}

- hemodynamic stability (maintenance of normal or slightly elevated CPP);
 - normovolemia;
 - moderate hypocapnia and adequate PaO₂ to ensure cerebral intracellular metabolic requirements (PaO₂ 150-200 mmHg);
 - cerebral detension;
 - rapid recovery when possible to assess the child's neurologic status;
 - admission to intensive therapy with adequate monitoring for postoperative control.
- In conclusion, the main objectives of neuroanesthesia are:
- control of ICP and CPP;
 - control of metabolic and thermal homeostasis and electrolyte balance.

To achieve these objectives, during the initial phase of the procedure (*i.e.* with closed *dura mater*), anesthesia should generally be modulated to maintain CPP within the physiologic range (≥ 50 mmHg in young children; ≥ 65 mmHg in older children; ≥ 70 -80 mmHg in adolescents);¹⁴⁶ ultimately, the goal is to raise MAP and to lower ICP in patients with closed skull.

4B Intensive care: information and relationship with the child's parents

We can all imagine the emotional impact hospitalization can have on the child and his or her family members. Parental anxiety is often high, fed by concern about the event itself, missing knowledge of the clinical situation or fragmentary information, which is often incomplete and inexact, caught here and there inside the hospital or obtained outside from the social environment.

What sometimes makes the situation even more difficult is the tendency of some physicians to dwell on the technical aspects of care, neglecting the ethical duty of providing reassurance in addition to information, consensus, and psychological support.

Adequate communication in the physician-

patient-family member relationship, in our case more often between physician and parents, represents the premise for building mutual trust. While a certain amount of apprehension is normal in communicating a critical clinical situation, it should not be forgotten, however, that it is the duty of the attending physician to provide all requested information appropriately.

In the past decade, various studies have investigated the communication that takes place between physicians and family members of patients in postoperative intensive care,¹⁴⁷⁻¹⁵³ whence the following conclusions may be drawn: the families want to be informed and reassured that the patient is receiving the best care possible, and they want to be informed about deteriorating clinical status. They also need to be relieved of the anxiety caused by the admission of their loved one to the intensive care unit and to understand whether there is real hope for improvement.

Just as obtaining factual information is a fundamental need of parents, so too providing quality in communicating such information is a basic skill of medical professionals.

The factors characterizing communication comprise:¹⁵⁰

1. The context where communication takes place.
2. The information content.
3. The way the content is communicated.
4. The ability to listen to others' needs.
5. The coherence of the information given by the treatment team.

Lastly, it is important that communication becomes an integral part of the diagnostic-therapeutic pathway not only as a means to achieving consensus but also as an instrument of quality and psychological support for an adequate and pondered assessment of the risks associated with the clinical situation and the therapy instituted, the expected benefits, the possible alternative therapies and the potential risks associated with the absence of planned treatment.

Class C recommendation.—The discussion with family members should be conducted in a separate and quiet place in order to allow

the parents to listen, concentrate, process the information and express their opinions or doubts.

Class C recommendation.—Information should be kept simple and highly technical language avoided in order to facilitate comprehension. Information, especially if it is negative, should be given gradually so that it can be understood without causing unnecessary pain.

Class C recommendation.—The behavior of the physician should be neither cold and detached nor overly emotional but rather balanced between participation in and detachment from the event.

Class C recommendation.—It is important to know how to deal with the perplexities, doubts and fears the parents express, and to accept repetitive questioning.

Class C recommendation.—The information provided by the various members of the medical team should be coherent in order to maintain credibility and the parent's trust in the institution. For this reason, information should be provided only by the persons who are responsible for and skilled in considering the delicacy of this task.

References

1. Cooper A, Barlow B, DiScala C, String D, Ray K, Mottley L. Efficacy of pediatric trauma care: results of a population-based study. *J Pediatr Surg* 1993;28:299-305.
2. Lam WH, MacKersie A. Paediatric head injury: incidence, aetiology and management. *Paediatr Anaesth* 1999; 9:377-85.
3. Murgio A, Andrade FA, Sanchez Munoz MA, Boetto S, Leung KM. International multicenter study of head injury in children. *Childs Nerv Syst* 1999;15:318-21.
4. Roback MG. America's tragedy: pediatric trauma. *Emerg Med Serv* 2000;29:61-5.
5. Nuss KE, Dietrich AM, Smith GA. Effectiveness of a pediatric trauma team protocol. *Pediatr Emerg Care* 2001;17:96-100.
6. Durkin MS, Olsen S, Barlow B, Virella A, Connolly ES Jr. The epidemiology of urban pediatric neurological trauma: evaluation of, and implications for, injury prevention programs. *Neurosurgery* 1998;42:300-10.
7. Berney J, Froidevaux AC, Favier J. Paediatric head trauma: influence of age and sex. II. *Childs Nerv Syst* 1994;10: 517-23.
8. Clark DE, Hahn DR. Hospital trauma registries linked with population-based data. *J Trauma* 1999;47:448-54.
9. Levin HS, Aldrich EF, Saydjari C, Eisenberg HM, Foulkes MA, Bellefleur M *et al*. Severe head injury in children: experience of the Traumatic Coma Data Bank. *Neurosurgery* 1992;31:435-43.

10. Abbate B, Donati P, Cagnoni G. Il trauma cranico in età pediatrica. *Minerva Pediatr* 2000;52:623-8.
11. Da Dalt L, Marchi AG, Moretti C, Messi G. Validazione di linee-guida per il trauma cranico nel bambino. Risultati preliminari di uno studio multicentrico italiano. *Riv Ital Pediatr* 1998;24:734-8.
12. Guidelines for Pediatric Emergency Care Facilities. American Academy of Pediatrics: Committee on Pediatric Emergency Medicine. *Pediatrics* 1995;96(3 Pt 1):526-35.
13. American Academy of Pediatrics, Committee on Pediatric Emergency Medicine and American College of Emergency Physicians, and Pediatric Committee. Care of children in the emergency department: guidelines for preparedness. *Pediatrics* 2001;107:777-81.
14. Johnson DL, Krishnamurthy S. Send severely head-injured children to a pediatric trauma center. *Pediatr Neurosurg* 1996;25:309-14.
15. Pollack MM, Alexander SR, Clarke N, Ruttimann UE, Tesselaar HM, Bachulis AC. Improved outcomes from tertiary center pediatric intensive care: a statewide comparison of tertiary and nontertiary care facilities. *Crit Care Med* 1991;19:150-9.
16. Vernon DD, Furnival RA, Hansen KW, Diller EM, Bolte RG, Johnson DG *et al.* Effect of a pediatric trauma response team on emergency department treatment time and mortality of pediatric trauma victims. *Pediatrics* 1999;103:20-4.
17. Sampalis JS, Denis R, Frechette P, Brown R, Fleischer D, Mulder D. Direct transport to tertiary trauma centers *versus* transfer from lower level facilities: impact on mortality and morbidity among patients with major trauma. *J Trauma* 1997;43:288-95.
18. Hulka F, Mullins RJ, Mann C, Hedges Jr, Rowland Worall WH *et al.* Influence of a statewide trauma system on pediatric hospitalization and outcome. *J Trauma* 1997;42:514-9.
19. Moody-Williams JD, Athey J, Barlow B, Blanton D, Garrison H, Mickalide A *et al.* Injury prevention and emergency medical services for children in a managed care environment. *Ann Emerg Med* 2000;35:245-51.
20. James HE. Pediatric head injury: what is unique and different. *Acta Neurochir Suppl* 1999;73:85-8.
21. Teasdale GM, Murray L. Revisiting the Glasgow coma scale and coma score. *Intensive Care Med* 2000;26:153-4.
22. Crouchman M, Rossiter L, Colaco T, Forsyth R. A practical outcome scale for paediatric head injury. *Arch Dis Child* 2001;84:120-4.
23. Durham SR, Clancy RR, Leuthardt E, Sun P, Kamerling S, Dominguez T *et al.* CHOP Infant Coma Scale ("Infant Face Scale"): a novel coma scale for children less than two years age. *J Neurotrauma* 2000;17(Suppl 9):729-37.
24. Yager JY, Johnston B, Seshia SS. Coma scales in pediatric practice. *Am J Dis Child* 1990;144:1088-91.
25. Tepas JJ 3rd, Molit DL, Talbert JL, Bryant M. The pediatric trauma score as a predictor of injury severity in the injured child. *J Pediatr Surg* 1987;22:14-8.
26. Engum SA, Mitchell MK, Scherer LR, Gomez G, Jacobson L, Solotkin K *et al.* Prehospital triage in the injured pediatric patient. *J Pediatr Surg* 2000;35:82-7.
27. Jewkes F. Prehospital emergency care for children. *Arch Dis Child* 2001;84:103-5.
28. Gotschall CS, Papero PH, Snyder HM, Johnson DL, Sacco WJ, Eichelberger MR. Comparison of three measures of injury severity in children with traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 1995;12:611-9.
29. Potoka DA, Schall LC, Ford HR. Development of a novel age-specific pediatric trauma score. *J Pediatr Surg* 2001;36:106-12.
30. White JR, Farukhi Z, Bull C, Christensen J, Gordon T, Paidas C *et al.* Predictors of outcome in severely head-injured children. *Crit Care Med* 2001;29:534-40.
31. Biswas AK, Scott WA, Sommerauer JF, Luckett PM. Heart rate variability after acute traumatic brain injury in children. *Crit Care Med* 2000;28:3907-12.
32. Babl FE, Vinci RJ, Bauchner H, Mottley L. Pediatric pre-hospital advanced life support care in an urban setting. *Pediatr Emerg Care* 2001;17:5-9.
33. American College of Surgeons. Pediatric Trauma. In: American College of Surgeons editor. *Advanced Trauma Life Support*. 1996. p. 317-40.
34. Phillips BM, Mackway-Jones K, Jewkes F. The European Resuscitation Council's paediatric life support course "Advanced Paediatric Life Support". *Resuscitation* 2000;47:329-34.
35. Gausche M, Lewis RJ, Stratton SJ, Haynes BE, Gunther CS, Goodrich SM *et al.* Effect of out-of-hospital pediatric endotracheal intubation on survival and neurological outcome: a controlled clinical trial. *JAMA* 2000;283:783-90.
36. O'Connor RE, Tinkoff GH. Out-of-hospital trauma triage criteria as predictors of trauma center resource allocation. *Acad Emerg Med* 2001;8:516-7.
37. Sternbach GL. The Glasgow coma scale. *J Emerg Med* 2000;19:67-71.
38. Schunk JE, Rodgersson JD, Woodward GA. The utility of head computed tomographic scanning in pediatric patients with normal neurologic examination in the emergency department. *Pediatr Emerg Care* 1996;12:160-5.
39. Tabori U, Kornecki A, Sofer S, Costantini S, Paret G, Beck R *et al.* Repeat computed tomographic scan within 24-48 hours of admission in children with moderate and severe head trauma. *Crit Care Med* 2000;28:840-4.
40. Lloyd DA, Carty H, Patterson M, Butcher CK, Roe D. Predictive value of skull radiography for intracranial injury in children with blunt head injury. *Lancet* 1997;349:821-4.
41. Quayle KS, Jaffe DM, Kuppermann N, Kaufman BA, Lee BC, Parks TS *et al.* Diagnostic testing for acute head injury in children: when are head computed tomography and skull radiographs indicated? *Pediatrics* 1997;99:E11.
42. Greenes DS, Schutzman SA. Clinical indicators of intracranial injury in head-injured infants. *Pediatrics* 1999;104:861-7.
43. Kirkpatrick PJ, Kwan-Hon C. Transcranial doppler. In: Reilly P, Bullock R editors. *Head injury*. London: Chapman & Hall; 1997. p.243-59.
44. Dopenberg EM, Zauner A, Bullock R, Ward JD, Fatouros PP, Young HF. Correlations between brain tissue oxygen tension, carbon dioxide tension, pH, and cerebral blood flow-a better way of monitoring the severely injured brain? *Surg Neurol* 1998;49:650-4.
45. Sanchez JJ, Paidas CN. Childhood trauma. Now and in the new millennium. *Surg Clin North Am* 1999;79:1503-35.
46. American Society of Anesthesiologists. Practice guidelines for blood component therapy. A report by the American Society of Anesthesiologists. Task Force on blood component therapy. *Anesthesiology* 1996;84:732-47.
47. Wedgwood JJ, Thomas JG. Peri-operative haemoglobin: an overview of current opinion regarding the acceptable level of haemoglobin in the peri-operative period. *Eur J Anaesthesiol* 1996;13:316-24.
48. Hans P, Martin C. La sédation du traumatisé crânien. *Cah Anesthesiol* 1994;42:521-4.
49. Meyer P, Legros C, Orliaguet G. Critical care management of neurotrauma in children: new trends and perspectives. *Childs Nerv Syst* 1999;15:732-9.

50. Trabold F, Meyer P, Orliaguet G. Les traumatismes crâniens du nourrisson et du petit enfant: prise en charge initiale. *Ann Fr Anesth Réanim* 2002;21:141-7.
51. Giroux JD, Finel E, Soupre D, Sizun J, Alix D, de Parscau L. Traumatismes crâniens graves du nouveau-né et du nourrisson: particularités physiopathologiques et thérapeutiques. *Arch Pédiatr* 1996;3:473-9.
52. Spitzfaden A, Jimenez DF, Tobias JD. Propofol for sedation and control of intracranial pressure in children. *Pediatr Neurosurg* 1993;3:194-200.
53. Stoddart PA, Mather SJ. Onset of neuromuscular blockade and intubating conditions one minute after the administration of rocuronium in children. *Paediatr Anaesth* 1998;8:37-40.
54. Brandom BW, Fine GF. Neuromuscular blocking drugs in pediatric anesthesia. *Anesthesiol Clin North America* 2002;20:45-8.
55. Greenwald BM, Ghajar J, Notterman DA. Critical care of children with acute brain injury. *Adv Pediatr* 1995;42:47-89.
56. Esparza J, M-Portillo J, Sarabia M, Yuste JA, Roger R, Lamas E. Outcome in children with severe head injuries. *Childs Nerv Syst* 1985;1:109-14.
57. Alberico AM, Ward JD, Choi SC, Marmarou A, Young HF. Outcome after severe head injury. Relationship to mass lesion, diffuse injury and ICP course in pediatric and adult patients. *J Neurosurg* 1987;67:648-56.
58. Barzilay Z, Augarten A, Sagy M, Shahar E, Yahav Y, Boichis H. Variables affecting outcome from severe brain injury in children. *Intensive Care Med* 1988;14:417-21.
59. Kasoff SS, Lansen TA, Holden D, Filippo JS. Aggressive physiologic monitoring of pediatric head trauma patients with elevated intracranial pressure. *Pediatr Neurosci* 1988;14:241-9.
60. Chambers IR, Treadwell L, Mendelow AD. Determination of threshold levels of cerebral perfusion pressure and intracranial pressure in severe head injury by using receiver – operating characteristic curves: an observational study in 291 patients. *J Neurosurg* 2000;94:412-6.
61. Michaud LJ, Rivara FP, Grady MS, Reay DT. Predictors of survival and severity of disability after severe brain injury in children. *Neurosurgery* 1992;31:254-64.
62. Cho DY, Wang YC, Chi CS. Decompressive craniotomy for acute shaken impact syndrome. *Pediatric Neurosurg* 1995;23:192-8.
63. Sharples PM, Stuart AG, Matthews DS, Aynsley-Green A, Eyre JA. Cerebral blood flow and metabolism in children with severe head injury. Part 1: relation to age, Glasgow coma score, outcome, intracranial pressure and time after injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:145-52.
64. Eder HG, Legat JA, Gruber W. Traumatic brain stem lesions in children. *Childs Nerv Syst* 2000; 16: 21-4.
65. Peterson B, Khanna S, Fisher B, Marshall L. Prolonged hypernatremia controls elevated intracranial pressure in head-injured pediatric patients. *Crit Care Med* 2000;28:1136-43.
66. Downard C, Hulka F, Mullins RJ, Piatt J, Chesnut R, Quint P *et al.* Relationship of cerebral perfusion pressure and survival in pediatric brain-injured patients. *J Trauma* 2000;49:658-9.
67. Taylor A, Butt W, Rosenfeld J, Shann F, Ditchfield M, Lewis E *et al.* A randomized trial of very early decompressive craniectomy in children with traumatic brain injury and sustained intracranial hypertension. *Childs Nerv Syst* 2001;17:154-62.
68. Shapiro K, Marmarou A. Clinical applications of the pressure-volume index in treatment of pediatric head injuries. *J Neurosurg* 1982;56:819-25.
69. Pfenninger J, Kaiser G, Lutschg J, Sutter M. Treatment and outcome of the severely head injured child. *Intensive Care Med* 1983;9:13-6.
70. Skippen PW. Trauma: cranial, spinal and multiple. In: Macnab A, Macrae D, Henning R editors. *Care of the critically ill child*. Oxford: Churchill Livingstone; 1999. p. 83-102.
71. Brain Trauma Foundation. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2000;17:471-8.
72. Jensen RL, Hahn YS, Ciro E. Risk factors of intracranial pressure monitoring in children with fiberoptic devices: a critical review. *Surg Neurol* 1997;47:16-22.
73. Gambardella G, Zacccone C, Cardia E, Tomasello F. Intracranial pressure monitoring in children: comparison of external ventricular device with the fiberoptic system. *Childs Nerv Syst* 1993;9:470-3.
74. Cruz J, Jaggi JL, Hoffstad OJ. Cerebral blood flow, vascular resistance and oxygen metabolism in acute brain trauma: redefining the role of cerebral perfusion pressure? *Crit Care Med* 1995;23:1412-7.
75. Hackbarth RM, Rzeszutko KM, Sturm G, Donders J, Kuldaneck AS, Sanfilippo DJ. Survival and functional outcome in pediatric traumatic brain injury: a retrospective review and analysis of predictive factors. *Crit Care Med* 2002;30:1630-5.
76. Skippen P, Seear M, Poskitt K, Kestle J, Cochrane D, Annich G *et al.* Effect of hyperventilation on regional cerebral blood flow in head-injured children. *Crit Care Med* 1997;25:1402-9.
77. Kornecki A, Costantini S, Adani LB, Nagar H, Halberthal M, Sivan Y. Survey of critical care management of severe traumatic head injury in Israel. *Childs Nerv Syst* 2002;18:375-9.
78. Segal S, Gallagher AC, Shefler AG, Crawford S, Richards P. Survey of the use of intracranial pressure monitoring in children in the United Kingdom. *Intensive Care Med* 2001;27:236-9.
79. Rosner MJ, Rosner SD, Johnson AH. Cerebral perfusion pressure: management protocol and clinical results. *J Neurosurg* 1995;83:949-60.
80. Bullock R, Chesnut RM, Clifton G, Ghajar J, Marion DW, Narayan RK *et al.* Guidelines for the management of severe head injury. Brain Trauma Foundation. *Eur J Emerg Med* 1996;3:109-27.
81. Muizelaar JP, Marmarou A, Ward JD, Kontos HA, Choi SC, Becker DP *et al.* Adverse effects of prolonged hyperventilation in patients with severe head injury: a randomized clinical trial. *J Neurosurg* 1991;75:731-9.
82. Laffey JG, Kavanagh BP. Hypocapnia. *N Engl J Med* 2002;347:45-53.
83. Mazzola CA, Adelson PD. Critical care management of head trauma in children. *Crit Care Med* 2002;30:393-401.
84. Rich GF, Sconzo JM. Continuous end-tidal CO₂ sampling within the proximal endotracheal tube estimates arterial CO₂ tension in infants. *Can J Anaesth* 1991;38:201-3.
85. Brain Trauma Foundation. The American Association of Neurological Surgeons. The Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. Use of mannitol. *J Neurotrauma* 2000;17:521-5.
86. Fortune JB, Feustel PJ, Graca L, Hasselbarth J, Kuehler DH. Effect of hyperventilation, mannitol and ventriculostomy drainage on cerebral blood flow after head injury. *J Trauma* 1995;39:1091-7.
87. Schierhout G, Roberts I. Mannitol for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD001049.
88. White JR, Dalton HJ. Pediatric trauma: postinjury care in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 2002;30:478-88.

89. Sayre MR, Daily SW, Stern SA, Storer DL, van Loveren HL, Hurst JM. Out-of-hospital administration of mannitol to head-injured patients does not change systemic blood pressure. *Acad Emerg Med* 1996;3:840-8.
90. Khanna S, Davis D, Peterson B, Fisher B, Tung H, O'Quigley J *et al.* Use of hypertonic saline in the treatment of severe refractory posttraumatic intracranial hypertension in pediatric traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2000;28:1144-51.
91. Procaccio F, Stocchetti N, Citerio G, Berardino M, Beretta L, Della Corte F *et al.* Raccomandazioni per il trattamento del grave traumatizzato cranico adulto. *Minerva Anestesiol* 1999;65:147-58.
92. Russo H, Bressolle F, Duboin MP. Pharmacokinetics of high-dose thiopental in pediatric patients with increased intracranial pressure. *Ther Drug Monit* 1997;19:63-70.
93. Demarquez JL, Galperine R, Billeaud C, Brachet-Liermain A. High-dose thiopental pharmacokinetics in brain-injured children and neonates. *Dev Pharmacol Ther* 1987;10:292-300.
94. Eisenberg HM, Frankowski RF, Contant CF, Marshall LF, Walker MD. High-dose barbiturate control of elevated intracranial pressure in patients with severe head injury. *J Neurosurg* 1988;69:15-23.
95. Adelson PD, Kochanek PM. Head injury in children. *J Child Neurol* 1998;13:2-15.
96. Lam WH, MacKersie A. Paediatric head injury: incidence, aetiology and management. *Paediatr Anaesth* 1999;9:377-85.
97. Gold F, Autret E, Maurage C, Boissonnet H, Santini JJ, Laugier J. Utilisation du traitement barbiturique par le thiopental dans le choc crânien grave de l'enfant. *Agressologie* 1982;23:61-3.
98. Pittman T, Bucholz R, Williams D. Efficacy of barbiturates in the treatment of resistant intracranial hypertension in severely head-injured children. *Pediatr Neurosci* 1989;15:13-7.
99. Rekate HL. Head injuries: management of primary injuries and prevention of secondary damage. A consensus conference on pediatric neurosurgery. *Childs Nerv Syst* 2001;17:632-4.
100. Alderson P, Roberts I. Corticosteroids for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD000196.
101. Orliaguet GA, Meyer P, Legros C. Pediatric trauma patients. *Curr Opin Crit Care* 1999;5:506-10.
102. Alderson PD, Dixon CE, Clyde B. Corticosteroids in acute traumatic brain injury: systematic review of randomized controlled trials. *BMJ* 1997;314:1855-9.
103. Grumme T, Baethmann A, Kolodziejczyk D, Krimmer J, Fischer M, von Eisenhart Rothe B *et al.* Treatment of patients with severe head injury by triamcinolone: a prospective, controlled multicenter clinical trial of 396 cases. *Res Exp Med* 1995;195:217-29.
104. Matthews DS, Bullock RE, Matthews JN, Aynsley-Green A, Eyre JA. Temperature response to severe head injury and the effect on body energy expenditure and cerebral oxygen consumption. *Arch Dis Child* 1995;72:507-15.
105. Aibiki M, Maekawa S, Yokono S. Moderate hypothermia improves imbalances of thromboxane A2 and prostaglandin I2 production after traumatic brain injury in humans. *Crit Care Med* 2000;28:3902-6.
106. Shiozaki T, Sugimoto H, Taneda M, Oda J, Tanaka H, Hiraide A *et al.* Selection of severely head injured patients for mild hypothermia therapy. *J Neurosurg* 1998;89:206-11.
107. Shiozaki T, Hayakata T, Taneda M, Nakajima Y, Hashiguchi N, Fujimi S *et al.* A multicenter prospective randomized controlled trial of the efficacy of mild hypothermia for severely head injured patients with low intracranial pressure. *J Neurosurg* 2001;94:50-4.
108. Biswas AK, Bruce DA, Sklar FH, Bokovoy JL, Sommerauer JF. Treatment of acute traumatic brain injury in children with moderate hypothermia improves intracranial hypertension. *Crit Care Med* 2002;30:2742-51.
109. Clifton GL, Miller ER, Choi SC, Levin HS, McCauley S, Smith KR Jr *et al.* Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. *N Engl J Med* 2001;344:556-63.
110. Natale JE, Joseph JG, Helfaer MA, Shaffner DH. Early hyperthermia after traumatic brain injury in children: risk factors, influence on length of stay, and effect on short-term neurologic status. *Crit Care Med* 2000;28:2068-15.
111. Marion DW, Penrod LE, Kelsey SF, Obrist WD, Kochanek PM, Palmer AM *et al.* Treatment of traumatic brain injury with moderate hypothermia. *N Engl J Med* 1997;336:540-6.
112. Metz C, Holzschuh M, Bein T, Woertgen C, Frey A, Taeger K *et al.* Moderate hypothermia in patients with severe head injury: cerebral and extracerebral effects. *J Neurosurg* 1996;85:533-41.
113. Brain Trauma Foundation. The role of anti-seizure prophylaxis following head injury. Guidelines for the management of severe head injury. New York: Brain Trauma Foundation; 1995.
114. Practice parameter: antiepileptic drug treatment of posttraumatic seizures. Brain Injury Special Interest Group of the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil* 1998;79:594-7.
115. Nakamura A, Ohira T, Ishihara M, Kobayashi M, Shiobara R, Toya S *et al.* Cooperative multicentric study on posttraumatic epilepsy. *No To Shinkei* 1995;47:1170-6.
116. Schierhout G, Roberts I. Anti-epileptic drugs for preventing seizures following acute traumatic injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;CD000173.
117. Chiaretti A, De Benedictis R, Polidori G, Piastra M, Iannelli A, Di Rocco C. Early post-traumatic seizures in children with head injury. *Childs Nerv Syst* 2000;16:862-6.
118. Chang BS, Lowenstein DH. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: antiepileptic drug prophylaxis in severe traumatic brain injury. *Neurology* 2003;60:10-6.
119. Meixensberger J, Baunach S, Amschler J, Dings J, Roosen K. Influence of body position on tissue-pO₂, cerebral perfusion and intracranial pressure in patients with acute brain injury. *Neurol Res* 1997;19:249-53.
120. Rosner M, Coley IB. Cerebral perfusion pressure, intracranial pressure, and head elevation. *J Neurosurg* 1986;65:636-41.
121. Winkelman C. Effect of backrest position on intracranial and cerebral perfusion in traumatically brain-injured adults. *Am J Crit Care* 2000;9:373-80.
122. Moraine JJ, Berre J, Melot C. Is cerebral perfusion pressure a major determinant of cerebral blood flow during head elevation in comatose patients with severe intracranial lesions? *J Neurosurg* 2000;92:606-14.
123. Tillett JM, Marmarou A, Agnew JP, Choi SC, Ward JD. Effect of continuous rotational therapy on intracranial pressure in the severely brain-injured patient. *Crit Care Med* 1993;21:1005-11.
124. Hulka F, Mullins RJ, Frank EH. Blunt brain injury activates the coagulation process. *Arch Surg* 1996;131:923-7.
125. Hymel KP, Abshire TC, Luckey DW, Jenni C. Coagulopathy in pediatric abusive head trauma. *Pediatrics* 1997;99:371-5.

126. Selladurai BM, Vickneswaran M, Duraisamy S, Atan M. Coagulopathy in acute head injury: a study of its role as a prognostic indicator. *Br J Neurosurg* 1997;11:398-404.
127. Takahashi H, Urano T, Takada Y, Nagai N, Takada A. Fibrinolytic parameters as an admission prognostic marker of head injury in patients who talk and deteriorate. *J Neurosurg* 1997;86:768-72.
128. Becker S, Schneider W, Kreuz W, Jacobi G, Scharer I, Nowak-Gottl U. Post-trauma coagulation and fibrinolysis in children suffering from severe cerebro-cranial trauma. *Eur J Pediatr* 1999;158(Suppl 3):197-202.
129. Vavilala MS, Dunbar PJ, Rivara FP, Lam AM. Coagulopathy predicts poor outcome following head injury in children less than 16 years of age. *J Neurosurg Anesthesiol* 2001;13:13-8.
130. Chiaretti A, Pezzotti P, Mestrovic J, Piastra M, Polidori G, Storti S *et al.* The influence of hemocoagulative disorders on the outcome of children with head injury. *Pediatr Neurosurg* 2001;34:131-7.
131. Grenander A, Bredbacka S, Rydval A, Aroch R, Edner G, Koskinen LO *et al.* Antithrombin treatment in patients with traumatic brain injury. A pilot study. *J Neurosurg Anesthesiol* 2001;13:49-56.
132. Bredbacka S, Edner G. Soluble fibrin and D-dimer as detectors of hypercoagulability in patients with isolated brain trauma. *J Neurosurg Anesthesiol* 1994;6:75-82.
133. Scherer RU, Spangenberg P. Procoagulant activity in patients with isolated severe head trauma. *Crit Care Med* 1998;26:149-56.
134. Ammuth CJ, Ross BW, Alexander MA, Reeves GD. Chronic syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone in a pediatric patient after traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1993;74:1219-21.
135. Linee guida SINPE per la Nutrizione Artificiale Ospedaliera 2002. *RINPE* 2002;4:168-70.
136. Charlin V, Carrasco F, Ferrer L, Brito A, Poblete R. Protein and energy requirements in patients with severe head injury. *Rev Med Chil* 1993;121:626-32.
137. Klodell CT, Carroll M, Carrillo EH, Spain DA. Routine intragastric feeding following traumatic brain injury is safe and well tolerated. *Am J Surg* 2000;179:168-71.
138. Brant CQ, Stanich P, Ferrari AP Jr. Improvement of children's nutritional status after enteral feeding by PEG: an interim report. *Gastrointest Endosc* 1999;50:183-8.
139. Fertl E, Steinhoff N, Schoffl R, Potzi R, Doppelbauer A, Muller C *et al.* Transient and long-term feeding by means of percutaneous endoscopic gastrostomy in neurological rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil* 1999;80:365-71.
140. Gauderer MW. Percutaneous endoscopic gastrostomy-20 years later: a historical perspective. *J Pediatr Surg* 2001;36:217-9.
141. Marin OE, Glassman MS, Schoen BT, Caplan DB. Safety and efficacy of percutaneous endoscopic gastrostomy in children. *Am J Gastroenterol* 1994;89:357-61.
142. Taylor SJ, Fettes SB, Jewkes SC, Nelson RJ. Prospective, randomized, controlled trial to determine the effect of early enhanced enteral nutrition on clinical outcome in mechanically ventilated patients suffering head injury. *Crit Care Med* 1999;27:2525-21.
143. Orliaguet G. Nouveautés dans la prise en charge de l'enfant traumatisé' crânien. *Journée des Clubs de la Sfar – Les urgences en Anesthésie Pédiatrique*. Paris 26 Septembre 1996. p. 31-45.
144. Bissonnette B. Neuroanesthesia and intracranial pressure in children: basic principles of clinical management. 4th European Congress of Paediatric Anaesthesia, Paris 22-24 May, 1997.
145. Bissonnette B, Ravussin P. Gli agenti anestetici, i miorellassanti e il concetto di divaricatore chimico. In: Ravussin P, Boulard G editors. *Neuroanestesia e Neurorianimazione clinica*. Milano: Masson; 1996.p.21-33.
146. Chassot PG, Ecoffey C, Bissonnette B. Neuroanestesia pediatrica. In: Ravussin P, Foulard G editors. *Neuroanestesia e Neurorianimazione clinica*. Milano: Masson; 1996. p. 110-6.
147. Malacrida R, Bettelini C, Degrate A, Martinez M, Badia F, Piazza J *et al.* Reason for dissatisfaction. *Crit Care Med* 1998;26:1187-93.
148. Azoulay E, Chevret S, Leleu G, Pochard F, Barboteu M, Adrie C *et al.* Half the families of intensive care unit patients experience inadequate communication with physicians. *Crit Care Med* 2000;28:3044-9.
149. Fins JJ, Solomon MZ. Communication in intensive care settings: the challenge of futility disputes. *Crit Care Med* 2001;29:10-5.
150. Mazzon D, Mauri A, Rupolo GP. Aspetti critici della comunicazione in Terapia Intensiva. *Minerva Anesthesiol* 2001;67:818-26.
151. Kain ZN, Caldwell-Andrews A, Wang SM. Psychological preparation of the parent and pediatric surgical patient. *Anesthesiol Clin North America* 2002;20:29-44.
152. Bellew M, Atkinson KR, Dixon G, Yates A. The introduction of a paediatric anaesthesia information leaflet: an audit of its impact on parental anxiety and satisfaction. *Paediatr Anaesth* 2002;12:124-30.
153. Meyer EC, Burns JP, Griffith JL, Truog RD. Parental perspective on end-of-life care in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 2002;30:226-31.

SIAARTI-SARNePI Linee-Guida per il trattamento del trauma cranico pediatrico grave

Il trauma cranico pediatrico (TCP) è fra le prime cause di morte e invalidità grave per questa fascia di popolazione. Allo stesso tempo presenta aspetti peculiari che richiederebbero una competenza specifica del personale sanitario al fine di ottimizzarne la gestione migliorandone l'outcome.

Infatti, secondo le più recenti LG dell'Advanced Trauma Life Support (ATLS), bambini e adulti differiscono nelle modalità di risposta al trauma cranico (TC). Occorre considerare che:

— i bambini al di sotto dei 3 anni presentano una prognosi peggiore nei TC severi rispetto ai bambini

più grandi (maggiore suscettibilità agli effetti delle lesioni cerebrali secondarie);

- i lattanti possono, talvolta, diventare ipotesi a causa di emorragia negli spazi subgaleali o epidurali o a carico di altri distretti corporei;

- i lattanti con rigonfiamento delle fontanelle o diastasi delle suture craniche devono essere considerati appartenenti alla categoria del TC grave;

- il vomito è un evento comune dopo TC nei bambini e non implica necessariamente un incremento della pressione intracranica (PIC);

- le convulsioni possono verificarsi rapidamente, subito dopo il TCP e sono generalmente autolimitanti;

- nel bambino esiste un intervallo clinico paucisintomatico (alterazione isolata della vigilanza con crisi comiziale breve) o asintomatico prolungato;

- il monitoraggio PIC deve essere intrapreso precocemente durante la rianimazione;

- la terapia neurofarmacologica va modulata in base all'età e al peso del bambino.

Inoltre, come sottolineato dalla Scuola Neuroanestesiologica Francese e ribadito anche nelle LG del Pediatric Advanced Life Support (PALS), in ogni bambino con TC il trauma della colonna cervicale dovrebbe essere ritenuto presente fino a prova contraria. Inoltre, nel bambino piccolo, la componente cartilaginea residua presente nel rachide può far sì che si abbia una lesione completa del midollo spinale anche a indagine radiologica negativa (*spinal cord injury without radiological anomalies*, SCIWORA).

Da quanto esposto, risulta chiaro come il trattamento del TCP richieda competenze specifiche. Nel nostro Paese, tuttavia, esistono pochi centri specializzati per il trattamento delle patologie sia neurologiche elettive che a carattere di urgenza, mentre la letteratura degli ultimi 10 anni presenta un numero relativamente basso di lavori contraddistinti, oltretutto, da uno scarso livello di evidenza. La decisione di riunire i più autorevoli Centri Nazionali ha perciò risposto a 2 esigenze: 1) procedere a un confronto sulle tematiche assistenziali riguardanti le varie fasi del trattamento del paziente pediatrico con TC grave; 2) istituire una vera e propria Consensus Conference al fine di individuare, in assenza di evidenze scientifiche significative, una linea di condotta che potesse essere adottata da tutti quei luoghi di cura in cui il trattamento del TCP rappresenta un'entità clinica non frequentissima ma a elevato impatto organizzativo.

Metodologia

Revisione della letteratura

Il metodo di lavoro per la preparazione delle LG ha tenuto conto delle raccomandazioni SIAARTI per la stesura delle LG. Nelle fasi iniziali sono stati previsti i seguenti punti:

- individuazione e arruolamento di Centri Nazionali sia ospedalieri che universitari caratterizzati dalla presenza di reparti assistenziali con specifiche competenze nel trattamento delle patologie neurologiche in ambito pediatrico;

- analisi della letteratura disponibile dal 1992 al 2002 su banche dati (Medline, Embase) e siti Internet come quelli del National Guideline Clearinghouse, Scottish Guidelines Network, ASA, American Academy of Pediatrics;

- lettura degli articoli reperiti e analisi secondo i criteri dell'*evidence-based medicine* (EBM) al fine di raccogliere le evidenze in modo sistematico;

- confronto interno al gruppo delle griglie di valutazione dei lavori disponibili in letteratura compilate da ogni componente del gruppo;

- valutazione, discussione e confronto finale di tutti i componenti appartenenti al gruppo di lavoro;

- Consensus Conference con partecipazione delle figure assistenziali e rappresentanti delle principali Società Scientifiche Nazionali coinvolte nei vari aspetti del trattamento del TCP grave.

Criteri per la classificazione delle raccomandazioni

La classificazione adottata è stata la seguente:

Raccomandazione di Classe A: supportata da evidenze di I livello (almeno un trial clinico randomizzato di alto valore statistico o meta-analisi).

Raccomandazione di Classe B: supportata da evidenze di II livello (trial clinico randomizzato con più basso valore statistico, studi di coorte, caso controllo).

Raccomandazione di Classe C: supportata da evidenze di III, IV e V livello (studi di singoli gruppi, caso controllo, controlli storici, studi non randomizzati, studi descrittivi o di casistica, rapporti su singoli casi o di tipo aneddotico, opinione di esperti). Le raccomandazioni di questa classe sono basate sulle opinioni dei componenti del gruppo di lavoro e concordano con LG o raccomandazioni formulate da organismi professionali autorevoli o con considerazioni di palese opportunità.

Rilevanza del problema

Incidenza del fenomeno

Il TCP rappresenta una delle principali cause di morte nei bambini sopra l'anno di vita sia in America che nel mondo occidentale ¹⁻⁵. Così come si desume dalla letteratura, le cause più frequenti di TCP sono costituite da ⁶:

1. Incidenti stradali:
 - pedoni;
 - ciclisti;
 - passeggeri dei veicoli;
 - altre cause.
2. Cadute.
3. Aggressioni (volontarie e involontarie)

TABELLA I.—*Incidenza trauma cranico per fasce di età nella popolazione italiana (anno 1999). Dati rilevati dal sito web del Ministero della Salute: "Interrogate i dati SDO".*

Età (anni)	Incidenza TC anno 1999 (N. eventi per 100 000 abitanti)
<1	739.1
1-4	326.8
5-14	206.6
0-14	271.6
	(media nazionale popolazione pediatrica)
15>100	192.1
0>100	203.6
	(media totale nazionale)

TC=trauma cranico.

TABELLA II.—*Incidenza trauma cranico in base al sesso nella popolazione pediatrica italiana (anno 1999). Dati rilevati dal sito web del Ministero della Salute: "Interrogate i dati SDO".*

Età (anni)	Incidenza sesso maschile	Incidenza sesso femminile
>1	773.4	702.8
1-4	353.5	298.5
5-14	277.4	131.8
0-14	328.7	211.2

- con armi da fuoco;
- senza armi da fuoco;
- *child abuse*.

Dall'esame della letteratura statunitense emerge come gli incidenti stradali costituiscano la causa più frequente di TC, seguiti dalle cadute e dalle aggressioni.

Il sesso maschile è quello più frequentemente coinvolto ⁷ con un rapporto globale sesso maschile vs sesso femminile di 2,5:1. Il tasso globale di mortalità dei pazienti pediatrici con TC è del 4,1% (con un'incidenza di 6,29/100 000/anno); l'incidenza di morte più alta osservata (16,7/100 000/anno) è a carico dei bambini sotto l'anno di età. Un fattore di rischio significativo è rappresentato, infine, dalle condizioni socioeconomiche disagiate.

In Italia, la mancanza di una rilevazione e di una raccolta sistematica esaustiva di dati clinici e anagrafici sul TCP impedisce l'elaborazione di dati epidemiologici completi, la cui conoscenza risulta peraltro essenziale ^{8,9} sia per individuare i fattori di rischio che per elaborare una strategia di prevenzione mirata ed efficace.

Va sottolineato come i dati, in genere, variano da situazione a situazione, in base alle caratteristiche socioculturali del campione preso in oggetto, e andrebbero quindi elaborati, almeno in fase preliminare, a livello locale e solo successivamente integra-

ti in un ambito più esteso.

Dall'elaborazione di questi dati sarebbe possibile individuare:

— tipologia più frequente delle lesioni che coinvolgono la popolazione che sarà oggetto di un'eventuale campagna di prevenzione (campagne mirate);

— trend nel tempo del singolo evento traumatico nella popolazione a rischio (individuazione dei fenomeni traumatici la cui incidenza tende ad aumentare);

— dati socioeconomici (classe sociale, livello di istruzione);

— costi sociali (ospedalizzazione, invalidità residue).

La conoscenza dell'incidenza, della gravità dell'evento traumatico e del costo economico che ne deriva, insieme al costo delle politiche di prevenzione e alla loro probabilità di successo, sarebbero in grado di guidare la scelta delle più opportune e vantaggiose iniziative di prevenzione da intraprendere su quel determinato territorio.

In letteratura è presente un esiguo numero di lavori scientifici riguardanti l'Italia, di indubbio interesse ma limitati a singole realtà territoriali ^{10,11}; fra i pochi dati in grado di fornire una visione globale, ma non completa, della situazione nazionale ci sono quelli forniti dal Ministero Italiano della Salute e dall'Istituto Italiano di Statistica (ISTAT) relativi all'anno 1999 (Tabella I).

La distribuzione del TCP nella popolazione pediatrica varia anche in base al sesso del paziente: infatti, in tutte le età considerate, c'è una preminenza del sesso maschile, di scarso rilievo nei pazienti più giovani (età<1 anno) ma che aumenta in maniera significativa col crescere dell'età (Tabella II).

Un'ultima considerazione: il TCP nell'età pediatrica incide per il 19,26% sul totale dei traumi cranici (22 616 eventi su un totale di 117 434), mentre la popolazione pediatrica rappresenta (fonte dati ISTAT, annuario statistico 2000, relativi alla popolazione residente in Italia al 1 gennaio 2000) il 14,4% del totale degli abitanti. Nelle Tabelle III e IV sono elencati i dati sul TCP secondo la distribuzione territoriale.

Si tratta, indubbiamente, di dati ragguardevoli ma dai quali non è possibile desumere altre informazioni altrettanto importanti, come la causa dell'evento traumatico (il codice E dell'ICD-9), la mortalità (infatti non è presente un gruppo demografico trauma cranico in quanto associato, oltre che ai traumi in genere, agli avvelenamenti) e l'outcome. Pur con queste limitazioni, essi costituiscono un'indispensabile base di partenza che necessita, però, di un'implementazione e di una maggiore organicità di raccolta.

Numero e qualità delle strutture dedicate

La presenza sul territorio nazionale di centri che vantino un'esperienza specifica nel trattamento delle patologie neurochirurgiche in generale e del trauma cranico pediatrico in particolare non è partico-

TABELLA III.—*Incidenza TCP in base alle Regioni d'appartenenza (Italia Nordoccidentale e Nordorientale).*

Regione	Incidenza TCP	Regione	Incidenza TCP
Piemonte	320.9	Veneto	293.5
Valle d'Aosta	635.6	Trentino-Alto Adige	629.0
Liguria	221.1	Friuli Venezia Giulia	80.0
Lombardia	217.0	Emilia Romagna	365.0
Italia Nordoccidentale	249.1	Italia Nordorientale	333.9

TCP=Trauma cranico pediatrico.

TABELLA IV.—*Incidenza TCP in base alle Regioni d'appartenenza (Italia Centrale, Meridionale e Insulare).*

Regione	Incidenza TCP	Regione	Incidenza TCP
Marche	338.7	Calabria	171.0
Toscana	365.5	Abruzzo	386.0
Umbria	278.8	Molise	118.3
Lazio	167.9	Campania	240.2
Italia Centrale	251.3	Basilicata	330.0
Sicilia	322.2	Puglia	271.1
Sardegna	246.5	Italia Meridionale	250.9
Italia insulare	306.6		

larmente estesa. Possiamo distinguere:

A. strutture sanitarie di riferimento per un trattamento di alta specializzazione delle patologie neurochirurgiche pediatriche: sono caratterizzate dalla presenza di reparti di neurochirurgia o neurotraumatologia infantile oppure rispondono ai requisiti di un DEA pediatrico di II livello;

B. altre strutture, non specificamente pediatriche, ma nelle quali siano presenti le necessarie competenze specialistiche e, quindi, in grado di fornire livelli assistenziali di elevata qualità.

Alle strutture di tipo A appartengono (*fonte: sito web del Ministero della Sanità: <http://www.sanita.it>*):

- Ospedale Gaslini di Genova;
- Ospedale Regina Margherita di Torino;
- Ospedale Meyer di Firenze;
- IRCCS Ospedale pediatrico Bambino Gesù di Roma;
- Policlinico Universitario Agostino Gemelli di Roma;
- Ospedale Santobono di Napoli.

A queste vanno aggiunte altre 2 strutture:

- Ospedale di Padova;
- Policlinico S. Chiara, Università di Pisa

tutte contraddistinte dalla presenza di un reparto di neurochirurgia infantile, ad eccezione dell'Ospedale pediatrico Bambino Gesù in cui è stato istituito nel corso dell'anno 2000 un reparto di neurotraumatologia infantile. DEA pediatriche di II livello sono, invece, quelli dell'Istituto Gaslini di Genova, dell'Ospedale Regina Margherita di Torino, dell'Ospedale di Padova, dell'IRCCS dell'Ospedale pediatrico Bambino Gesù di Roma, dell'Ospedale Santobono di Napoli, dell'Ospedale di Palermo.

La definizione di struttura di riferimento, specie per il primo gruppo di nosocomi della tipologia A, non può che essere arbitraria, mancando una verifica da parte di un organo competente in base a caratteristiche ben definite e accettate (come avviene di norma nel sistema Sanità degli USA) per quella determinata tipologia^{12, 13}.

Le strutture di tipo B sono più diffuse e sono rappresentate, in genere, da quei centri dove esistono reparti di neurochirurgia generale di elevata qualità o DEA, non pediatriche, di III livello: queste possono vantare esperienze significative in campo pediatrico, anche se limitate nel numero e nella tipologia della prestazione neurochirurgica effettuata.

Efficacia del trattamento

Dall'esame della letteratura (prevalentemente anglosassone) emerge quanto segue:

— il miglior trattamento per i pazienti con TCP grave (per quanto riguarda sia l'outcome che l'ottimizzazione e il risparmio delle risorse investite) è ottenuto presso strutture specifiche denominate *trauma centers* pediatriche o presso altre strutture ad alta specializzazione (tipo *trauma centers* adulti) in cui siano presenti risorse specialistiche pediatriche dedicate^{1, 14-16}. Tutti i lavori sono, però, basati su evidenze di III e IV livello. Mancano, inoltre, analisi riferite alla realtà europea e italiana in particolare;

— la mancanza di un registro nazionale e/o regionale relativo ai traumi in età pediatrica: ciò impedisce l'istituzione di registri (tipo il National Pediatric Trauma

Register, NPTR, o il National Center for Injury Prevention and Control, NCIPC) che vengono raccomandati in quanto ritenuti indispensabili per la verifica dell'adeguatezza dell'assistenza fornita dalle strutture interessate e per il suo miglioramento, per estrapolare dati riguardanti l'epidemiologia, nonché per definire corrette misure di prevenzione che possono venire solamente da un'analisi accurata della fenomenologia degli eventi traumatici;

— un'ultima osservazione riguarda il trasferimento dei pazienti con TCP grave: gli Autori sono concordi nel sostenere che questo vada effettuato non verso la struttura sanitaria più vicina ma direttamente presso i centri ad alta specializzazione al fine di migliorarne l'outcome¹⁷. Viene, peraltro, posta una distinzione: trasferimenti intraospedalieri nell'ambito urbano o extraurbano (cioè verso strutture ospedaliere poste a maggiore distanza). In quest'ultimo caso, infatti, le condizioni del paziente devono essere adeguatamente stabilizzate prima di procedere al trasferimento. Quanto affermato (non avvalorato peraltro da evidenze di I o II livello) va considerato con cautela a maggior ragione nella nostra Nazione vista la non omogenea distribuzione sul territorio delle strutture di riferimento e la disomogenea organizzazione ed efficienza dei sistemi di trasporto per le emergenze (118 *in primis*) con notevoli differenze da regione a regione.

RACCOMANDAZIONE DI CATEGORIA C

Il trattamento di pazienti pediatrici con TCP presso strutture ad alta specializzazione (centri pediatrici o centri adulti con competenze pediatriche specialistiche) sembrerebbe comportare un miglioramento dell'outcome, specie per i pazienti con TCP di grado grave; comporterebbe, inoltre, un'ottimizzazione delle risorse impiegate.

RACCOMANDAZIONE DI CATEGORIA C

L'istituzione di un registro nazionale relativo agli eventi traumatici in età pediatrica va anch'esso nella direzione di un miglioramento dell'assistenza fornita a tali pazienti. Fornisce, inoltre, un prezioso ausilio nell'individuazione delle misure di prevenzione più adatte.

RACCOMANDAZIONE DI CATEGORIA C

I pazienti con lesioni di grado grave andrebbero, una volta stabilizzati, trasportati direttamente presso centri ad alta specializzazione per ottenere un miglioramento dell'outcome (e non presso le strutture sanitarie più vicine).

Prevenzione primaria e secondaria del trauma cranico

Le lesioni neurologiche da trauma rappresentano

una delle principali cause di morte e di severa disabilità dell'età pediatrica. Tra i presidi più efficaci per ridurne l'incidenza rientra sicuramente l'istituzione di adeguate strategie di prevenzione^{18, 19} che possono essere distinte in:

1. Interventi di prevenzione che agiscono sui fattori di rischio ambientali.

2. Interventi di prevenzione che mirano a modificare i comportamenti a rischio dei singoli individui.

Dalla revisione della letteratura emerge una certa efficacia dei programmi educazionali volti alla prevenzione dell'evento dannoso. I loro effetti sono comunque lenti a prodursi in quanto la modifica delle abitudini di vita della popolazione interessata si manifesta solo dopo qualche tempo dalla loro diffusione (*counseling*). Più efficaci si sono dimostrati, invece, gli interventi di prevenzione incentrati sulla correzione dei fattori ambientali di rischio. Per l'elaborazione dei programmi di prevenzione di qualsiasi natura non è, tuttavia, possibile prescindere dalla conoscenza dei dati epidemiologici propri del territorio su cui devono essere poste in essere tali strategie. Tali dati sono, in Italia, a tutt'oggi carenti.

In linea generale è comunque possibile individuare, desumendole dalla letteratura, le linee politiche generali che possono costituire la base di una efficace politica di prevenzione.

Possiamo distinguere una cosiddetta prevenzione primaria, che si ripromette di intervenire nel periodo che precede il trauma (con la finalità di evitare del tutto l'evento dannoso), e una prevenzione secondaria, che entra in gioco nella fase del trauma vero e proprio. La prevenzione terziaria si estrinseca nell'ottimizzazione della fase assistenziale a cui fa seguito una minore incidenza di lesioni secondarie al trauma con un miglioramento dell'outcome del paziente.

Nella prevenzione primaria gli interventi possono essere incentrati sulla popolazione a rischio, a cui sono riservati programmi educazionali che comportino una modifica dei comportamenti a rischio, sui mezzi potenzialmente coinvolti nella produzione del danno (ad esempio con l'introduzione di norme e leggi che rendano più visibile il mezzo investitore, sia esso bicicletta o vettura), o sui fattori ambientali coinvolti nella dinamica del danno (ad esempio riservando delle corsie al transito esclusivo di biciclette o emanando regolamenti tesi alla diminuzione del rischio, come la proibizione di utilizzare biciclette in luoghi a scarsa illuminazione).

La prevenzione secondaria cerca, invece, di ridurre le conseguenze derivanti dal trauma: anche in questo caso è possibile individuare misure indirizzate alla popolazione a rischio (con l'introduzione di adeguate strategie di prevenzione, come l'uso di elmetti di protezione per i ciclisti o altri programmi similari di prevenzione) o altre che prevedano l'intervento sui mezzi potenzialmente coinvolti nella produzione del danno (e quindi ricorso a soluzioni tecniche strutturali come la diminuzione delle parti protrudenti su

biciclette e altri veicoli per ridurre le probabilità di gravi lesioni).

Un ruolo centrale nella formulazione dei programmi di prevenzione ricade sicuramente sugli operatori sanitari (dai medici di base, soprattutto pediatri, agli operatori sanitari ospedalieri, al personale infermieristico) coinvolti nel trattamento di questa patologia: essi (in virtù della loro esperienza professionale) possono fornire tutte le informazioni necessarie e, nello stesso tempo, guidare gli approfondimenti epidemiologici utili all'elaborazione delle norme di prevenzione.

RACCOMANDAZIONE DI CATEGORIA C

Dall'analisi della letteratura risulta che l'elaborazione e la diffusione, tra le categorie a rischio, di norme di prevenzione (educazionali e ambientali) sembrerebbero in grado di diminuire l'incidenza del trauma cranico sia per quanto riguarda la morbidità che la mortalità. Ciò comporterebbe, come corollario, una diminuzione dei costi sociali.

Linee guida

Fase extraospedaliera

VALUTAZIONE CLINICA

Fino a qualche anno fa, ma talvolta ancora oggi, venivano utilizzate, anche in campo pediatrico, le scale applicate sui pazienti adulti; ciò comportava una non corretta valutazione clinica del bambino e portava, il più delle volte, a sovrastimare o, al contrario, a sottostimare la gravità della lesione. Ciò ha spinto gli operatori sanitari a modificare le scale di valutazione già esistenti (come il *Glasgow coma scale*, GCS o il *revised trauma score*, RTS) (Tabella V) adattandole alle caratteristiche del paziente pediatrico. A queste scale sono stati poi aggiunti dei parametri che tendevano ad aumentarne la specificità al fine di meglio definire la gravità del danno. Tenendo conto della particolarità del paziente pediatrico²⁰, esse si basano prevalentemente, così come avviene sulle scale di valutazione del dolore, su fattori comportamentali.

Al fine di uniformare il più possibile l'utilizzo delle scale di valutazione, nella fase sia extra che intraospedaliera, si è stabilito di utilizzare, perché rispondenti a criteri di semplicità e facilità di utilizzo, la *paediatric coma scale* (PCS) di Simpson e Reilly per i bambini da 0 a 5 anni, la GCS per i bambini oltre i 6 anni e la PTS che appare indicata in quanto, frequentemente, questi pazienti presentano un quadro di politrauma.

Oltre che all'ingresso, la valutazione neurologica si dovrebbe eseguire ogni ora e tutte le volte che compare una variazione clinica. Viene, in genere, raccomandato di segnare l'ora di rilevazione, la pressione

TABELLA V.—*Glasgow Coma Scale*.

<i>Apertura occhi</i>	
4	Spontanea
3	Allo stimolo verbale
2	Allo stimolo doloroso
1	Assenza di risposta
<i>Migliore risposta verbale</i>	
5	Orientata
4	Fraasi confuse
3	Parole inappropriate
2	Suoni incomprensibili
1	Assenza di risposta
<i>Migliore risposta motoria</i>	
6	Obbedisce ai comandi
5	Localizza lo stimolo doloroso
4	Normale flessione al dolore
3	Flette al dolore (decortizzazione)
2	Estende al dolore (decerebrazione)
1	Assenza di risposta
Totale 15	

arteriosa e la presenza o meno di sedazione, poiché, in caso di ipotensione o di ipossia, il GCS può migliorare dopo un'adeguata rianimazione²¹⁻²³.

La PCS di Simpson e Reilly (Tabella VI)²⁴ rappresenta una variazione della GCS. Viene raccomandata perché è la più precisa nel differenziare le varie fasce dell'età pediatrica conservando una buona facilità di utilizzo.

Dal sesto anno in poi si può applicare la GCS dell'adulto.

In presenza di edema palpebrale bilaterale il punteggio di Apertura Occhi è 1.

In caso di intubazione o interazioni farmacologiche il punteggio è 1.

Attualmente non esiste, in letteratura, nell'ambito delle scale di valutazione pediatriche del coma, un'indicazione del punteggio corrispondente al trauma cranico grave (GCS ≤ 8 nell'adulto) né delle sue variazioni in rapporto all'età considerata, ma solo l'indicazione del punteggio massimo come indicato nella Tabella VI. Per tale ragione, un GCS inferiore a 8 definisce un trauma cranico grave nell'adulto e nel bambino di età superiore ai 6 anni, mentre non è applicabile ai pazienti di età inferiore ai 6 anni.

Il PTS (Tabella VII)²⁵ nasce come adattamento del *revised trauma score* (RTS); esso valuta, mediante una checklist di 6 punti, tutte le componenti critiche per la valutazione iniziale del bambino con trauma (peso, controllo vie aeree, pressione arteriosa sistolica, livello di coscienza, lesioni cutanee, lesioni scheletriche). Tale scala possiede un elevato potere di predittività per le prognosi più gravi e infauste. Il punteggio minimo (-6) si ha nei pazienti con una seria compromissione clinica, mentre il punteggio massimo (+12) definisce le lesioni traumatiche a minima gravità. Generalmente, nei casi di punteggio inferiore-uguale al valore soglia

TABELLA VI.—*Paediatric Coma Scale (Yager et al.²⁴).*

		0-6 mesi	6-12 mesi	1-2 anni	2-4 anni	>5 anni
Apertura occhi	4 Spontanea	•	•	•	•	•
	3 Allo stimolo verbale					
	2 Allo stimolo doloroso					
	1 Assenza di risposta					
Migliore risposta verbale	5 Orientata					•
	4 Parole inappropriate			•	•	
	3 Geme		•			
	2 Piange	•				
	1 Assenza di risposta					
Migliore risposta motoria	5 Obbedisce ai comandi				•	•
	4 Localizza lo stimolo doloroso		•	•		
	3 Flette al dolore	•				
	2 Estende al dolore					
	1 Assenza di risposta					
Totale		9	11	12	13	14

TABELLA VII.—*Pediatric Trauma Score.*

Variabili	+2	+1	-1
Vie respiratorie	Normali	Controllabili	Non controllabili
Sistema nervoso centrale	Paziente vigile	Sonnolento, incosciente	Coma
Peso corporeo	>20 kg	10-20 kg	<10 kg
PAS	>90 mmHg	50-90 mmHg	<50 mmHg
Ferite aperte	No	Poche e di scarsa entità	Multiple
Lesioni scheletriche	No	Fratture chiuse	Fratture esposte multiple

di 8, si consiglia l'invio immediato presso un *trauma center* pediatrico. I bambini con valore maggiore di 8 hanno maggiori possibilità di superare la fase critica iniziale con miglioramento dell'outcome, della morbidità e della disabilità.

Dall'analisi della letteratura, in conclusione, sembra emergere, in maniera piuttosto univoca, la necessità di adottare scale di valutazione adatte per il paziente pediatrico e l'impiego di team sanitari con specifiche competenze nel settore^{14, 26, 27}. Grande importanza riveste, infine, l'anamnesi, che deve essere quanto più dettagliata possibile specie nella ricostruzione della dinamica degli eventi²⁸⁻³⁰.

Per quanto riguarda il livello di monitoraggio rac-

comandabile nella fase extraospedaliera, esso deve essere un monitoraggio essenziale³¹. Pertanto il monitoraggio basale deve essere costituito da:

- ECG;
- NIBP;
- SaO₂.

STABILIZZAZIONE DEL PAZIENTE

La fase di assistenza preospedaliera del TCP comprende il ricorso alla terapia medica specifica prima e durante il trasporto del bambino fino al presidio ospedaliero definitivo di cura. Particolare attenzione deve essere rivolta a:

— controllo della pervietà delle vie aeree (lettera A, *airway*), unitamente alla protezione del midollo spinale cervicale e alla rilevazione di eventuali lesioni scheletriche associate;

— supporto ventilatorio (lettera B, *breathing*);

— controllo delle emorragie esterne;

— stabilizzazione del circolo (lettera C, *circulation*) e trasporto verso la struttura ospedaliera maggiormente attrezzata al trattamento pediatrico specialistico.

Il reintegro volumico può essere effettuato mediante vene periferiche; fra queste le vene safene possono essere considerate come lo standard di riferimento. Nell'impossibilità di incannulamento di una vena periferica (non sempre possibile nel paziente scioccato e ipovolemico) rimane il ricorso alla via intraossea. Tra le soluzioni infusionali da utilizzare vanno senz'altro compresi i cristalloidi e/o i colloidi di sintesi (Voluven). Per i cristalloidi, il protocollo PALS prevede l'uso di un bolo di 20 ml/kg *p.c.* ripetibile dopo 20' seguito, se necessario, dall'uso di colloidi o sangue.

Anche se sforzi rianimatori prolungati possono ritardare la terapia specifica definitiva, nel TCP grave, con alterato stato di coscienza e polsi periferici filiformi, è opportuno sostenere il circolo e la volemia prontamente, qualora il team sanitario di emergenza sia adeguatamente preparato.

L'approccio sistematico al bambino gravemente traumatizzato comprende inizialmente la valutazione primaria dei parametri vitali (l'ABCDE del *primary survey*, secondo le LG PALS e ATLS) e le manovre rianimatorie di stabilizzazione³²⁻³⁴.

Per completare la valutazione dello stato clinico, è opportuno procedere a una valutazione neurologica (lettera D, *disability* del *primary survey*) rilevando i seguenti parametri:

1. Livello di coscienza (nei protocolli PALS e ATLS è utilizzata la AVPU).

2. Postura (ad esempio: ipotonia nei bambini gravemente compromessi). Rigidità e opistotono sono segni di irritazione meninge, che possono mancare nel lattante e nel neonato. Ricerca, mediante stimolo doloroso, dell'atteggiamento in decerebrazione e decorticazione, segni di grave compromissione neurologica.

3. Pupille. Ricerca della dimensione, simmetria e reattività alla luce.

Infine, il bambino (lettera E, *exposure*) va completamente denudato per permettere un'ispezione del corpo per la rilevazione di eventuali lesioni traumatiche associate. In questo caso, vanno posti in essere tutti i presidi a disposizione per la prevenzione e/o la correzione dell'ipotermia (coperte, fonti radianti ecc.).

La colonna cervicale deve essere immobilizzata: nel bambino collaborante o incosciente questo avviene mediante collare semirigido di taglia adeguata e con l'impiego di sacchetti di sabbia laterali. Nel bambino non collaborante è preferibile il collare rigido. Nel trasporto dei bambini con sospetta lesione rachi-

dea associata si raccomanda l'impiego dell'asse spinale; nei bambini più piccoli è utile il ricorso al materasso a depressione.

L'eventuale intubazione orotracheale (IOT) va effettuata in sequenza rapida previa sedazione e curarizzazione (succinilcolina o rocuronio) accompagnata dalla manovra di Sellick. Pneumotorace, emotorace ed emo-pneumotorace vanno ricercati e immediatamente trattati³⁵.

Contestualmente, ove possibile, va raccolta un'accurata anamnesi familiare e personale, con rilievo degli elementi della dinamica del trauma, dove possibile. La parte finale dell'approccio al bambino traumatizzato è costituita dal trasferimento del piccolo paziente al centro responsabile delle cure definitive.

CRITERI PER LA DETERMINAZIONE DELLA STRUTTURA DI PRIMA ACCOGLIENZA

Pur in assenza di evidenze di alto livello, dalla letteratura presa in esame appare evidente l'importanza di una corretta e appropriata valutazione e gestione preospedaliera. In caso di TCP grave, le strutture a elevata specializzazione sembrerebbero in grado di assicurare l'outcome migliore. Deve quindi essere preferita, una volta che le condizioni cliniche del paziente risultino sufficientemente stabilizzate, la struttura ospedaliera a più alta specializzazione possibile, compatibilmente con i tempi di trasporto. Una corretta e omogenea valutazione preospedaliera risponde anche a un'altra esigenza: quella di evitare di considerare le condizioni del paziente eccessivamente gravi (*overtriage*), causa di indicazioni non corrette nel processo decisionale di scelta della struttura di riferimento³⁶.

REQUISITI MINIMI DELLE ATTREZZATURE MEDICHE DI PRIMO SOCCORSO PEDIATRICO

Torna ancora una volta un concetto più volte espresso e cioè l'importanza di un training specifico del personale addetto all'emergenza pediatrica. Le figure sanitarie impiegate, siano essi medici o personale infermieristico, devono essere formate all'uso dei presidi utilizzabili in campo pediatrico, specie in condizioni di emergenza come il TCP grave può essere considerato. A questo proposito gli standard considerati nei protocolli PALS appaiono adeguati sia come procedure comportamentali che come requisiti strumentali necessari nel trattamento del paziente pediatrico con TCP. Le attrezzature mediche necessarie sono riportate nelle Tabelle VIII e IX.

Raccomandazione di categoria C

L'adozione di protocolli clinici di trattamento appropriati all'età pediatrica, posti in essere da personale con esperienza specifica, nell'ambito sia extra che intraospedaliero, sembra in grado sia di migliorare l'outcome del paziente con TCP che di ottimizzare le risorse a disposizione. A tale scopo, pertanto, l'assi-

TABELLA VIII.—*Attrezzatura pediatrica per vie aeree e respirazione (modificato da American College of Surgeons³³).*

Età, Peso	Maschera O ₂	Cannula orofaringea	Pallone	Laringoscopio	TET	Mandrino	Sondino aspirazione
Prematuri 3 kg	Prematuri Neonati	Infantile	Infantile	0 Lama retta	2.5-3 n.c.	6 Fr	6-8 Fr
0-6 mesi 3.5 kg	Neonati	Infantile Piccola	Infantile	1 Lama retta o curva	3-3.5 n.c.	6 Fr	8 Fr
6-12 mesi 7 kg	Pediatrica	Piccola	Pediatrico	1 Lama curva	3.5-4 n.c.	6 Fr	8-10 Fr
1-3 anni 10-12 kg	Pediatrica	Piccola	Pediatrico	1 Lama curva	4-4.5 n.c.	6 Fr	10 Fr
4-7 anni 16-18 kg	Pediatrica	Media	Pediatrico	2 Lama curva	5-5.5 n.c. o c.	14 Fr	14 Fr
8-10 anni 24-30 kg	Adulti	Media Grande	Pediatrico Adulti	2-3 Lama curva	5.5-6 c.	14 Fr	14 Fr

TABELLA IX.—*Attrezzatura pediatrica per circolazione e materiale supplementare (modificato da American College of Surgeons³³).*

Età, Peso	Manicotto P.A.	Catetere venoso	SNG	Tubo toracico	Catetere vescicale	Collare cervicale
Prematuri 3 kg	Prematuri Neonati	24-22 G	12 Fr	10-14 Fr	5 Fr Nutrizion	—
0-6 mesi 3.5 kg	Neonati Lattanti	22 G	12 Fr	12-18 Fr	5-8 Fr Nutrizion	—
6-12 mesi 7 kg	Lattanti Bambini	22 G	12 Fr	14-20 Fr	8 Fr	Piccolo
1-3 anni 10-12 kg	Bambini	22-20 G	12 Fr	14-24 Fr	10 Fr	Piccolo
4-7 anni 16-18 kg	Bambini	20 G	12 Fr	20-32 Fr	10-12 Fr	Piccolo
8-10 anni 24-30 kg	Bambini Adulti	20-18 G	12 Fr	28-38 Fr	12 Fr	Medio

stenza preoperatoria del paziente con TCP andrebbe preferibilmente affidata a personale qualificato.

Raccomandazione di categoria C

L'adozione, nell'età pediatrica, di scale di valutazione appropriate e condivise permette una valutazione fisiopatologica più rispondente alle peculiari caratteristiche del paziente e risulta di estrema importanza per l'applicazione di un corretto *triage*. A tale scopo le scale di valutazione più idonee sembrano essere rappresentate dalla GCS (applicabile nei bambini di età superiore ai 6 anni), dalla PCS di Simpson e Reilly, variante della GCS con adattamenti alle diverse età pediatriche, e dalla PTS, variante pediatrica della RTS. L'adozione di criteri di valutazione omogenei è in grado, a nostro parere, di aumentare l'efficacia del trattamento in quanto favorisce la diffusione

e lo scambio di dati clinici corretti nelle varie fasi dell'emergenza. Grande importanza riveste, infine, l'anamnesi, che deve essere quanto più dettagliata possibile specie nella ricostruzione della dinamica degli eventi.

Raccomandazione di categoria C

Nel paziente con TCP grave vanno prioritariamente corrette tutte le situazioni che comportino uno squilibrio emodinamico e un'insufficiente ossigenazione. Il monitoraggio basale deve essere, quindi, costituito da:

- ECG;
- NIBP;
- SaO₂.

Le situazioni di ipovolemia vanno prontamente corrette ricorrendo all'utilizzo di soluzioni cristalloi-

TABELLA X.—*Classificazione di Marshall*

Classe	Definizione
Lesione diffusa I	Nessuna patologia intracranica visualizzabile alla TAC
Lesione diffusa II	Cisterne visibili con shift di 0-5 mm e/o lesioni ad alta-media densità <25 cc (compresi osso o corpi estranei)
Lesione diffusa III (swelling)	Cisterne compresse od assenti Shift della linea mediana di 0-5 mm Lesioni ad alta-media densità < 25 mm
Lesione diffusa IV (shift)	Shift della linea mediana > 5 mm Lesione ad alta-media densità <25 cc
Massa evacuata	Qualsiasi lesione chirurgicamente evacuata specificando: Epidurale Subdurale Intraparenchimali
Massa non evacuata	Lesioni ad alta-media densità > 25 cc non evacuate chirurgicamente specificando se uniche o multiple
Emorragia subaracnoidea	Presente / assente

di isotoniche o soluzioni colloidali. Vanno evitate soluzioni ipotoniche e/o contenenti glucosio in considerazione dell'aumento del danno ischemico perilesionale che sono in grado di provocare.

I protocolli PALS e ATLS sono i più appropriati.

Raccomandazione di categoria C

Qualora si reputi necessaria l'IOT, questa va eseguita tenendo conto che tutti i pazienti traumatizzati devono essere sempre considerati a stomaco pieno: è necessario, pertanto, applicare un protocollo di intubazione tracheale in sequenza rapida, previa sedazione (midazolam o fentanyl) ed eventuale curarizzazione con l'utilizzo di miorilassanti a rapido onset (succinilcolina 1 mg/kg o rocuronio bromuro 0,6-0,9 mg/kg). Per quanto riguarda la succinilcolina, occorre tener conto dell'aumento della PIC che, secondo alcuni Autori, può essere provocato dalle fascicolazioni causate da questo farmaco.

Raccomandazione di categoria C

Le attrezzature e i dispositivi necessari al trattamento del paziente con TCP sono riportati nelle Tabelle VIII e IX.

Fase intraospedaliera

VALUTAZIONE NEUROLOGICA: SCALE PEDIATRICHE DI VALUTAZIONE

Fondamentale nella gestione del TC è la valutazione del paziente al momento del ricovero. Tutti i lavori presi in considerazione riconoscono la validità universale del GCS, ma nell'ambito pediatrico si ritengono più efficaci quelle specifiche ^{23, 24, 37}.

Per quanto riguarda la discussione sulla tipologia delle varie scale si rimanda al paragrafo 3° della Fase extraospedaliera.

Raccomandazione di categoria C. — Per quanto concerne l'ambito pediatrico, si ritiene più opportuno l'utilizzo della modificazione pediatrica della GCS come già affermato in precedenza.

VALUTAZIONE NEUROLOGICA STRUMENTALE: INDAGINI NEURORADIOLOGICHE

Nel paziente pediatrico, è importante fare riferimento al primo esame neuroradiologico effettuato a breve distanza dal trauma, in modo da poter classificare i pazienti secondo la lesione iniziale (Classificazione di Marshall, Tabella X). È opportuno, poi, ripetere l'esame, perché l'evidenza di alcune lesioni traumatiche si ha spesso dopo un certo intervallo di tempo ³⁸.

La ripetizione dell'esame TAC è certo condizionata anche dall'esito della prima indagine. Un secondo controllo, ripetuto a distanza di 24-36 ore dal ricovero, dimostra, nel 30% dei casi, una nuova lesione o emorragica o edemigena o contusiva ³⁹.

In genere, la dimissione del piccolo paziente viene raccomandata solo in caso di assenza di segni neurologici e con TAC non patologica, a condizione che sia comunque possibile osservare il bambino ed eventualmente tornare in ospedale in tempi brevi in caso d'insorgenza di segni significativi per la presenza di ipertensione endocranica ⁴⁰.

Per la maggior parte degli Autori, in presenza di un esame TAC normale, un periodo di osservazione può essere sufficiente come criterio di dimissione. Quindi la TAC non viene raccomandata solo in caso di GCS =15 ed esame neurologico negativo, mentre è comunque irrinunciabile nei bambini di età inferiore ai 2

TABLE XI.—*Monitoraggio TAC raccomandabile nel paziente pediatrico*

TAC d'ingresso effettuata in paziente con	— Anamnesi positiva per T.C. con perdita di coscienza — Intubato e sedato — Non valutabile neurologicamente — Diminuzione di due punti del PCS età correlato
Se la TAC d'ingresso è negativa	Viene raccomandato un nuovo controllo in presenza di variazioni cliniche neurologiche significative
Se la TAC d'ingresso non è negativa	In genere è raccomandabile ripetere un nuovo controllo dopo le 6h, se il primo è stato eseguito precocemente dal trauma (entro 6h). Nel caso contrario è utile ripetere la TAC dopo 12h
Controlli successivi mirati	In caso di peggioramento clinico: riduzione del GCS di almeno due punti, segni focali o pupillari, PIC > 25 persistente

anni nei quali un'emorragia intracranica può incorrere senza perdita di coscienza e in assenza di vomito, emorragia retinica, fratture e alterazioni dello stato mentale ^{41, 42}.

In molti lavori presi in considerazione la TAC cerebrale veniva eseguita nei pazienti con frattura cranica accertata con esame radiologico e in quelli senza frattura con indicazione neurologica ⁴⁰.

Il *trans cranial Doppler* (TCD) dovrebbe essere sempre impiegato nel TCP grave con un monitoraggio bilaterale quotidiano, in quanto le valutazioni prognostiche possibili con la neurosonologia non sono assolute ma comparative, sia nel tempo che nell'organo cervello che è a simmetria bilaterale. L'affidabilità della metodica è, peraltro, legata all'impiego contemporaneo delle tecniche di valutazione dell'estrazione di O₂ cerebrale al fine di dirimere quadri come vasospasmo e iperafflusso che possono risultare ingannevoli per il TCD ^{43, 44}.

La radiografia del cranio non è predittiva per danno cerebrale ma è indicata al solo scopo di rilevare la presenza di un'eventuale frattura della teca. Essa viene, inoltre, raccomandata per i bambini sotto i 2 anni a causa della maggiore incidenza di trauma non accidentale (*shaken baby syndrome*) ⁴².

Raccomandazione di categoria C. — Nel TC grave le indicazioni all'esecuzione dell'esame TAC sono contenute nella Tabella XI.

Raccomandazione di categoria C. — Nella valutazione del TCP grave trova indicazione il monitoraggio con TCD. Questo dovrebbe essere effettuato ogni giorno per 2 volte onde permettere le valutazioni comparative proprie della tecnica.

STABILIZZAZIONE DEL PAZIENTE (EMODINAMICA, RESPIRATORIA): PARAMETRI DI RIFERIMENTO, STANDARD DI MONITORAGGIO

La stabilizzazione del paziente, emodinamica e respiratoria, è la prima e più impellente necessità che si viene a creare al momento dell'ingresso del paziente in ospedale.

Questa è volta, oltre che a mantenere le funzioni vitali, a evitare danni secondari che possano essere

dovuti a complicanze intracraniche o sistemiche. I suoi punti fondamentali possono essere mutuati dai protocolli ATLS e PALS e sono quelli descritti dalla *primary survey* ^{33, 34}.

— assicurare la pervietà delle vie respiratorie e la ventilazione;

— trattare immediatamente pneumotorace iperteso, emotorace massivo, tamponamento cardiaco;

— riconoscere e trattare uno stato emorragico;

— determinare il livello di coscienza con le appropriate scale;

— valutare le pupille (diametro, eguaglianza, reattività);

— assicurare un adeguato stato di idratazione con un adeguato apporto di fluidi;

— trattare lo stato di shock.

La presenza di condizioni cliniche instabili, spesso rilevabili nel paziente con condizioni neurologiche gravemente deteriorate, può essere causa di una non adeguata attività respiratoria che deve essere immediatamente corretta mediante IOT e ventilazione meccanica. La SaO₂ deve essere mantenuta superiore al 95%, instaurando una condizione di normocapnia ²¹. Vanno prontamente corretti anche gli eventuali squilibri metabolici tipo l'iponatremia, l'iperglicemia nonché l'ipoglicemia, responsabili di un ulteriore peggioramento delle condizioni neurologiche ⁴⁵.

Altrettanto importante risulta il controllo dello stato emodinamico. La pressione arteriosa va mantenuta entro i parametri di riferimento osservabili nelle varie epoche di vita ricorrendo a tutti i presidi a disposizione. In particolare, il controllo della pressione arteriosa sistemica deve essere assicurato mediante adeguato riempimento del letto vascolare e correzione dell'eventuale ipovolemia. Si possono utilizzare soluzioni cristalloidi non glucosate isotoniche (le soluzioni ipotoniche e quelle contenenti glucosio sono controindicate in quanto aggravano il danno ischemico perilesionale) o soluzioni colloidali di sintesi, come le gelatine o gli amidi. Trovano indicazione, in caso di mancata o inadeguata risposta, anche le amine vasopressorie (dopamina, noradrenalina). Altrettanto dannosa risulta l'anemia, che deve essere

prontamente corretta mediante infusione di unità di PRBC fino al raggiungimento di livelli in grado di garantire un apporto adeguato di substrato energetico tissutale. Nel determinare il livello di Hb (che alcuni Autori hanno individuato su valori superiori ai 12 g %) bisogna comunque considerare quanto raccomandato, nel 1996, dalla Task Force on blood component therapy dell'ASA, e cioè che nel paziente normovolemico con adeguata funzionalità cardiorespiratoria, concentrazioni di Hb superiori ai 6 g % sono in grado di sopprimere adeguatamente alle necessità metaboliche tissutali ^{46, 47}. In realtà, la trasfusione omologa comporta dei rischi, di natura sia infettiva che immunologica, di cui bisogna tener conto in particolare modo nell'età pediatrica, in considerazione della lunga aspettativa di vita di cui questi pazienti godono e nel corso della quale possono svilupparsi le relative complicanze.

Infine, l'uso di plasma fresco congelato (PFC) trova indicazione esclusivamente nella correzione dei difetti della coagulazione.

Per una corretta assistenza nel paziente con TCP è, pertanto, raccomandabile il monitoraggio dei seguenti parametri:

- a) ECG;
- b) Sat O₂;
- c) EtCO₂;
- d) EGA (emogasanalisi), in particolare PaCO₂;
- e) pressione arteriosa;
- f) pressione venosa centrale (PVC);
- g) temperatura centrale e periferica;
- h) diuresi oraria;
- i) PIC mediante catetere endoventricolare e/o sensore intraparenchimale;
- j) pressione di perfusione cerebrale (PPC).

Il rilevamento della SjO₂ non trova indicazioni univoche né è stata accertata una relazione tra la sua rilevazione e il miglioramento dell'outcome del paziente.

Raccomandazioni di categoria C. — Tutti i bambini con TCP grave devono essere considerati come potenzialmente politraumatizzati e trattati come tali, fino a che ciò non venga escluso dalle indagini diagnostiche.

Tutti i bambini con TCP grave devono essere considerati come portatori di una lesione del rachide fino a che non venga radiologicamente escluso.

Per ottenere la stabilizzazione del paziente, è necessario evitare, e, ove presente, correggere con un'opportuna condotta rianimatoria, le seguenti complicanze:

- ipossia;
- ipercapnia;
- ipocapnia severa (da iperventilazione);
- febbre;
- anemia;
- iponatriemia;
- ipovolemia;
- ipotensione arteriosa;

- iperglicemia;
- ipoglicemia.

APPROFONDIMENTO DIAGNOSTICO (RILEVAZIONE LESIONI ASSOCIATE, PRIORITÀ DI TRATTAMENTO)

Le priorità di trattamento del paziente con TC grave sono assimilabili a quelle del paziente con politrauma previste dai protocolli ATLS e PALS ^{33, 34}. All'arrivo in ospedale, con il bambino stabilizzato, vanno programmati i controlli radiologici urgenti di colonna cervicale, torace e pelvi.

L'esame secondario del bambino (*secondary survey*) inizia non appena l'esame primario è stato completato e il paziente è stabile al termine delle manovre rianimatorie. Lo scopo dell'esame è identificare in maniera sistematica (*head-to-toe examination*) mediante esame clinico radiologico e di laboratorio qualsiasi lesione più o meno grave associata all'evento traumatico. Continua ininterrottamente il monitoraggio dei parametri vitali e dello stato neurologico in particolare, il cui peggioramento deve sempre ricondurre all'esame primario.

Secondary survey:

— capo (ispezione, palpazione, esame otoscopico e oftalmoscopico, esame neurologico completo con riflessi pupillari, scala di Glasgow, funzione motoria, riflessi, tono, forza, Rx e TAC cranio);

— viso (ispezione, palpazione di ossa e denti, Rx cranio);

— collo, ricordando di procedere sempre con l'allineamento di capo-collo-torace, eventualmente con la manovra del *log-rolling*, che mantiene la colonna vertebrale in asse durante la rotazione mediante l'intervento di 3 o 4 soccorritori (ispezione e palpazione, Rx colonna cervicale in proiezione anteroposteriore, obliqua, RM, TAC);

— torace (ispezione, palpazione, percussione, auscultazione, ECG, Rx torace, TAC torace);

— addome (osservazione, ispezione, palpazione, auscultazione, emorragie dal sondino nasogastrico, SNG, esplorazione rettale, ecografia, TAC addome, lavaggio peritoneale, urografia, Rx addome in laterale per pneumoperitoneo);

— pelvi (ispezione, palpazione delle creste iliache, ecografia vescicale, uretrografia retrograda, Rx pelvi);

— colonna vertebrale (ricordare la manovra del *log-rolling* e valutare con ispezione e palpazione, osservare la funzione sensoriale e motoria, Rx colonna, TAC, RM);

— estremità (ispezione, palpazione, valutazione polsi periferici e sensibilità cutanea, radiografie, angiografie).

Al termine dell'esame secondario va definito il piano dei trattamenti d'emergenza, osservando sempre qualsiasi modificazione sospetta dei parametri vitali, il cui deterioramento impone il ricorso immediato alle manovre di rianimazione.

Raccomandazioni di categoria C. — Il paziente con TC può essere trattato secondo le priorità stabilite da:

- a) ATLS;
- b) PALS.

Trattamento medico

BLOCCO NEUROMUSCOLARE, SEDAZIONE IN TERAPIA INTENSIVA: INDICAZIONI E MODALITÀ

Data la scarsità di pubblicazioni inerenti l'argomento, è stato necessario estendere la ricerca anche al di fuori dell'età pediatrica e oltre i limiti temporali previsti (ultimi 10 anni).

Dalla letteratura emerge una concordanza unanime nel considerare la sedazione del traumatizzato cranico grave come parte integrante della terapia. Gli obiettivi generali della sedazione in terapia intensiva (TI) sono: l'ansiolisi, l'analgesia, l'instaurazione di un sonno simile a quello fisiologico, la facilitazione terapeutica e l'amnesia. Nel paziente con TCP grave, in particolare, la sedazione mira a ottenere l'adattamento alla ventilazione meccanica, il controllo dei disordini neurovegetativi, il trattamento dell'ipertensione endocranica e delle crisi epilettiche refrattarie e la protezione cerebrale ⁴⁸.

Per quanto riguarda la sedazione per l'intubazione tracheale del paziente, tutti gli Autori sono concordi nell'affermare che essa va eseguita sempre, in quanto una risposta emodinamica avversa sistemica e cerebrale può essere osservata in pazienti comatosi, indipendentemente dal punteggio GCS ⁴⁹. Le uniche controindicazioni alla sedazione in questa fase sono: l'arresto cardiocircolatorio, un'instabilità emodinamica maggiore e persistente, la prevedibile intubazione difficoltosa o impossibile e l'allergia nota o sospetta ai farmaci utilizzati ⁵⁰. Il paziente traumatizzato deve sempre essere considerato a stomaco pieno e, pertanto, va eseguito un protocollo di intubazione in sequenza rapida che prevede l'utilizzo di etomidate nel paziente sopra i 2 anni o di ketamina e la curarizzazione con succinilcolina ⁵⁰. Altri Autori danno, invece, la preferenza al midazolam e al tiopentone, eventualmente associati al fentanyl ⁵¹.

Per quanto riguarda invece la sedazione in TI, i farmaci più comunemente utilizzati sono i seguenti:

a) il midazolam: oltre ad avere un'azione anticonvulsivante, deprime il metabolismo cerebrale, anche se in misura minore rispetto ai barbiturici o al propofol. La sua emivita, di 2-4 ore, può arrivare nel neonato a 12 ore ⁴⁸;

b) gli oppiacei, tra cui soprattutto il fentanyl: provocano sedazione/analgesia senza importanti ripercussioni emodinamiche ⁴⁸. Il sufentanil, secondo Giroux, provoca un aumento del flusso ematico cerebrale (FEC) e quindi della PIC, per cui è sconsigliato ⁵¹. Questi farmaci, se somministrati in bolo, possono provocare una diminuzione della pressione arteriosa media (PAM) e PPC; l'infusione continua,

invece, aumenta la durata d'azione (oltre 15 ore nel neonato);

c) il propofol: ha azione anticonvulsivante, diminuisce il CMRO₂ e il FEC in modo dose-dipendente, con conseguente riduzione della PIC. Ha una breve emivita ⁴⁸. Peraltro il propofol può provocare una diminuzione della PAM, minimizzata dall'infusione lenta del bolo iniziale e dall'eventuale somministrazione di inotropi. Fra gli importanti effetti collaterali conseguenti all'infusione per lunghi periodi ricordiamo:

— effetto inotropo negativo e aumento del tono vagale con possibile bradicardia e asistolia; nel paziente ipovolemico ciò può causare una diminuzione della pressione arteriosa (PA) e, conseguentemente, della PPC;

— manifestazioni neurologiche quali opistotono, mioclonie e attività simil-epilettoidale in assenza di riscontro EEG;

— acidosi metabolica, bradiaritmie e insufficienza cardiaca fatale, riportate soprattutto in pazienti sotto i 10-12 anni che avevano ricevuto infusioni di propofol a dosi > 4 mg/kg/h per più di 48 ore e che avevano una concomitante infezione respiratoria;

— rabdomiolisi e insufficienza renale;

— possibilità di reazioni anafilattoidi, soprattutto in soggetti allergici all'uovo;

— ipertrigliceridemia, ketonuria, aumento della PaCO₂ durante ventilazione meccanica;

— possibilità di contaminazione batterica del farmaco.

Può, inoltre, svilupparsi tolleranza e dipendenza, con sindrome da astinenza se la somministrazione viene sospesa bruscamente dopo infusione prolungata ⁵².
d) miorilassanti: possono essere somministrati in caso di disadattamento alla ventilazione meccanica, quando la sedazione/analgesia, pur ottimale, non sia comunque sufficiente a mantenere un soddisfacente stato di adattamento al ventilatore, o in presenza di gravi patologie respiratorie associate o di instabilità emodinamica ⁵⁰. I curari, pur non avendo un'azione diretta sul sistema nervoso centrale (SNC), possono, però, indurre modificazioni emodinamiche con possibili ripercussioni sul SNC a causa dell'attività istamino-liberatrice che molti di essi possiedono.

La succinilcolina sembra provocare un aumento della PIC in quanto le fascicolazioni aumentano la PVC; la destrotubocurarina, il vecuronio e l'atracurio, in virtù dei loro marcati effetti istaminoliberatori, non sembrano possedere i requisiti di farmaci di prima scelta. Per quanto riguarda l'atracurio e il mivacurio vanno considerati, inoltre, i tempi di onset dell'effetto farmacologico piuttosto lunghi e la loro scarsa potenza d'azione che raramente permette di ottenere condizioni ottimali di intubazione ai normali dosaggi impiegati. Più indicati sembrano apparire, invece, il rocuronio, il rapacuronio e il cisatracurio. Il primo, alla dose di 2ED-95, permette il raggiungimento di uno stato di efficace miorilassazione in tempi rapidi consentendo di porre rapidamente in sicu-

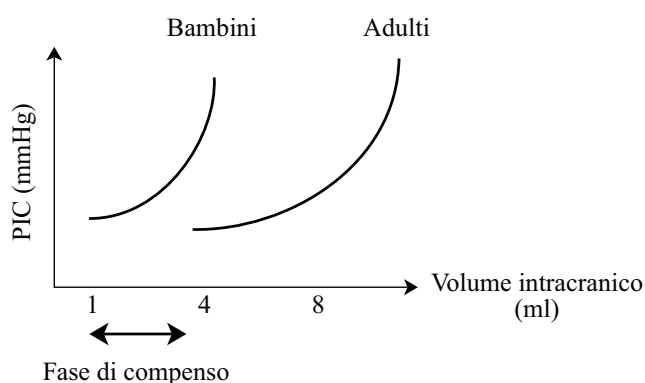


Figura 1. — Curva della Compliance Cerebrale.

rezza le vie respiratorie del paziente ⁵³. Rimane, purtroppo, la forte dipendenza dall'età del paziente per i tempi di recupero dell'attività muscolare, particolarmente evidente nei pazienti di età inferiore all'anno. Le stesse caratteristiche farmacodinamiche sono ascrivibili al rapacuronio con tempi di onset altrettanto rapidi. Sfortunatamente a questo curaro vengono imputati dalla letteratura numerosi e gravi episodi di broncospasmo (per azione prevalente sui recettori colinergici M2), con morte del paziente, che ne hanno consigliato il ritiro dal mercato statunitense ⁵⁴.

Tra i curari non depolarizzanti dell'ultima generazione, quelli che utilizzano per il loro metabolismo la via di Hoffman, come il già citato atracurio e il suo derivato cisatracurio, possiedono caratteristiche farmacodinamiche sostanzialmente indipendenti dall'età del paziente. In particolare, il cisatracurio, a differenza dell'atracurio, si avvale della quasi totale assenza di effetti istamino-liberatori con un'ottima stabilità emodinamica; i lunghi tempi di onset (superiori ai 2 minuti) impediscono però di considerarlo come farmaco di prima scelta in condizioni di emergenza;

e) lidocaina: secondo Greenwald ⁵⁵ può essere utilizzata qualora sia necessaria una manipolazione delle vie aeree (reintubazione, aspirazione). Oltre che per via endovenosa, può essere somministrata per nebulizzazione o per instillazione diretta nel tubo tracheale.

Raccomandazione di categoria C. — I pazienti con TC devono essere sempre sottoposti a sedazione. Essa va considerata come parte integrante della terapia, in quanto permette l'adattamento del paziente alla ventilazione meccanica, il controllo dei disordini neurovegetativi, il trattamento dell'ipertensione endocranica e delle crisi epilettiche refrattarie e la protezione cerebrale. Nessuno dei farmaci attualmente disponibili possiede tutte le caratteristiche del farmaco ideale.

Raccomandazione di categoria C. — La manovra di intubazione tracheale deve sempre essere eseguita previa sedazione del paziente onde evitare una risposta emodinamica avversa sistemica e cerebrale.

Le controindicazioni a tale raccomandazione sono rappresentate dall'arresto cardiocircolatorio, dall'instabilità emodinamica maggiore e persistente, dalla prevedibile intubazione difficoltosa o impossibile e dall'allergia nota o sospetta ai farmaci utilizzati.

Raccomandazione di categoria C. — Tutti i pazienti traumatizzati devono essere sempre considerati a stomaco pieno: è necessario, pertanto, applicare un protocollo di intubazione tracheale in sequenza rapida, previa sedazione ed eventuale curarizzazione con l'utilizzo di miorilassanti a rapido onset (succinilcolina 1mg/kg o rocuronio bromuro 0,6-0,9 mg/kg). Per quanto riguarda la succinilcolina, occorre tenere conto dell'aumento della PIC che, secondo alcuni Autori, è conseguente alle fascicolazioni provocate da questo farmaco.

Raccomandazione di categoria C. — Per la sedazione in TI, i farmaci più comunemente impiegati sono il midazolam e gli oppiacei (soprattutto fentanyl).

Il propofol può essere utilizzato (dose per infusione continua 6-8 mg/kg nel paziente >3 anni), ma si devono ricordare i suoi effetti emodinamici e i gravi effetti collaterali (acidosi metabolica, bradiaritmie, asistolia, insufficienza cardiaca, rabdomiolisi ecc.) segnalati in seguito a infusione continua a dosi >4 mg/kg/h per più di 48 ore.

I miorilassanti (preferibilmente quelli privi di attività istamino-liberatrice) possono essere associati in caso di disadattamento alla ventilazione o di gravi patologie respiratorie concomitanti. In questo caso, il cisatracurio (alla dose variabile tra 1 e 3 gamma/kg/min), in considerazione delle sue proprietà farmacodinamiche e farmacocinetiche, può essere considerato come farmaco di prima scelta.

La lidocaina (*e.v.*, per nebulizzazione o instillazione diretta nel tubo tracheale) può essere somministrata in caso di manipolazione delle vie aeree (reintubazione, broncoaspirazione).

Raccomandazione di categoria C. — La sedazione va sospesa onde permettere una nuova valutazione clinica allorché le condizioni e le indagini cliniche nonché i dati strumentali ne suggeriscano l'opportunità.

INDICAZIONI AL MONITORAGGIO DELLA PIC

Nella discussione di questo aspetto, peraltro centrale, occorre tenere presenti le particolarità fisiopatologiche che il paziente pediatrico presenta e che variano nel corso delle varie epoche di vita. Durante la prima settimana di vita il neonato a termine ha una diuresi fissa che gli fa perdere il 10% del suo volume interstiziale e intracellulare in acqua e sali e, per questo motivo, la sua pressione endocranica è molto bassa, a volte negativa per alcuni giorni. I valori medi sono compresi tra 0 e 6 mmHg con una media di 3,3 mmHg fino al settimo mese di vita. La PIC aumenta gradualmente con l'età fino a raggiungere il

valore dell'adulto all'inizio dell'adolescenza (10-18 mmHg).

La relazione esistente tra PIC e volume intracranico (VIC) rappresenta la compliance cerebrale. Superato il limite di compenso, anche un modesto aumento del VIC determina un importante e brusco incremento della PIC. I bambini, per peculiarità anatomiche proprie, hanno una minore compliance cerebrale rispetto all'adulto in caso di aumenti acuti del VIC: infatti la dura madre e le suture fibrose non sono elastiche in caso di distensione acuta (emorragie, edema postraumatico) mentre hanno la facoltà di lasciarsi distendere nella misura in cui l'aumento di volume è lento e progressivo (patologie neoplastiche) (Figura 1).

Per quanto riguarda la PPC, anch'essa varia: è pari a 25 mmHg nel neonato, a 40 mmHg nel lattante e a 70-80 mmHg nell'adolescente; il FEC risulta più elevato rispetto agli adulti (neonati = 40 ml /100 g /min; 6 mesi-3 anni = 90 ml /100 g /min; 3-12 anni = 100 ml /100 g /min).

La CO₂ rappresenta il più importante vasodilatatore cerebrale anche nel paziente pediatrico, tanto che le sue variazioni sono seguite da modificazioni lineari e di egual senso del FEC.

Ciò premesso, siamo stati costretti, data la scarsità di pubblicazioni inerenti l'argomento, a estendere la ricerca anche al di fuori dell'età pediatrica e oltre i limiti temporali previsti (ultimi 10 anni) ⁵⁶⁻⁶¹. Non è stato comunque possibile definire uno standard e/o una LG a causa della mancanza, in letteratura (età pediatrica), di sufficienti evidenze.

Il monitoraggio della PIC è indicato nei pazienti affetti da trauma cranio-encefalico grave. È stata documentata la presenza di una significativa correlazione tra 1) ipertensione endocranica e *poor neurological outcome* e 2) monitoraggio PIC + trattamento aggressivo dell'ipertensione endocranica e gli outcome più favorevoli pubblicati ⁶²⁻⁶⁷. La presenza di fontanelle e/o di suture aperte non impedisce l'insorgenza di ipertensione endocranica né inficia l'utilità del monitoraggio PIC.

Non vi è indicazione al monitoraggio routinario della PIC nei pazienti affetti da TCP lieve o moderato; tuttavia questo può essere indicato in pazienti 1) con GCS o GCSp < 8 ed evidenza radiologica (TAC) di ematomi e/o contusioni intracraniche, edema cerebrale, compressione delle cisterne della base e 2) in pazienti con TCP grave e TAC negativa ma che presentano evidenza di decorticazione o decerebrazione (mono o bilaterale), anisocoria, ipotensione arteriosa sistemica, necessità di mantenere a lungo il paziente sedato o anestetizzato senza poter effettuare le necessarie finestre di valutazione, o, infine, nel caso non sia possibile effettuare un controllo TAC in caso di deterioramento clinico.

Raccomandazione di categoria C. — Il monitoraggio della PIC appare indicato nei pazienti 1) con TCP grave con GCS o PCS < 8 ed evidenza radiologica (TAC) di ematomi e/o contusioni intracraniche,

edema cerebrale, compressione delle cisterne della base e 2) in pazienti con TCP grave e TAC negativa ma che presentano evidenza di decorticazione o decerebrazione (mono o bilaterale), anisocoria, ipotensione arteriosa sistemica, necessità di mantenere a lungo il paziente sedato o anestetizzato senza poter effettuare le necessarie finestre di valutazione, o, infine, nel caso non sia possibile effettuare un controllo TAC in caso di deterioramento clinico.

VALORE SOGLIA DELLA PIC

Data la scarsità di pubblicazioni inerenti l'argomento, è stato necessario estendere la ricerca anche al di fuori dell'età pediatrica e oltre i limiti temporali previsti (ultimi 10 anni) ^{56, 62, 63, 68, 69}.

In letteratura, le informazioni relative ai valori soglia della PIC sono scarse e, talora, contraddittorie. Risulta, quindi, difficile definire uno standard e/o una linea guida a causa della mancanza, in letteratura, di evidenze sufficienti. Appare comunque appropriato, in accordo con quanto affermato da Skippen ⁷⁰ (PIC pari a 2 mmHg nel neonato, 5 mmHg entro l'anno di vita, 10 mmHg fino a 10 anni, 12 mmHg a 12 anni e 15 mmHg a 15 anni mentre la PPC è di 50 mmHg dal neonato fino ai 5 anni per poi salire a 60 mmHg dai 12 anni di vita), operare una distinzione fra le varie età pediatriche distinguendo 2 fasce di popolazione:

a. pazienti di età < 2 anni: il valore soglia di PIC è doppio rispetto a quello ritenuto normale per l'età (4-10 mmHg). Non essendo, comunque, in questa fascia di popolazione, precisamente definibili valori soglia della PIC, appare opportuno utilizzare una strategia terapeutica che ponga particolare attenzione al mantenimento di un'adeguata PPC;

b. pazienti di età > 2 anni: può essere considerato come valore soglia una PIC > 20-25 mmHg. È comunque consigliabile considerare in maniera elastica tali valori correlandoli alla valutazione clinica del paziente e alla sua taglia: un bambino esile, di 2 anni, con PIC di 16 mmHg potrebbe necessitare di terapia, viceversa un adolescente del peso di 100 kg potrebbe essere trattato solo quando la PIC supera i 25 mmHg.

In ogni caso, l'interpretazione del dato e l'indicazione al trattamento, qualsiasi sia il valore PIC considerato come soglia, devono essere corroborati dall'obiettività neurologica, dal monitoraggio multiparametrico e dagli accertamenti radiologici. L'effetto negativo che l'ipertensione endocranica esercita sull'outcome è direttamente proporzionale sia alla durata della fase ipertensiva che al suo valore di picco.

Raccomandazione di categoria C. — Non è possibile definire con certezza il valore di soglia della PIC in età pediatrica. Appare comunque appropriato operare una distinzione fra le varie età pediatriche distinguendo 2 fasce di popolazione:

a. pazienti di età < 2 anni: il valore soglia di PIC è doppio rispetto a quello ritenuto normale per l'età (4-

10 mmHg). Non essendo, comunque, in questa fascia di popolazione, precisamente definibili valori soglia della PIC, appare opportuno utilizzare una strategia terapeutica che ponga particolare attenzione al mantenimento di un'adeguata PPC.

b. pazienti di età > 2 anni: può essere considerato come valore soglia una PIC > 20-25 mmHg. È, comunque, consigliabile considerare in maniera elastica tali valori correlandoli alla valutazione clinica del paziente e alla sua taglia: un bambino esile, di 2 anni, con PIC di 16 mm/Hg potrebbe necessitare di terapia, viceversa un adolescente del peso di 100 kg potrebbe essere trattato solo quando la PIC supera i 25 mmHg.

Raccomandazione di categoria C. — L'interpretazione dei dati rilevati, qualunque sia il valore PIC considerato come soglia, va comunque sempre supportata dalla valutazione dell'obiettività neurologica, dal monitoraggio multiparametrico delle funzioni vitali e dagli accertamenti radiologici.

DIFFERENTI TIPI DI MONITORAGGIO

Non è possibile definire uno standard e/o una LG a causa della mancanza, nella letteratura (età pediatrica), di evidenze sufficienti. Ancora una volta è possibile trarre spunti dalla letteratura inerente l'età adulta^{71, 72}.

La misurazione della PIC nei pazienti in età pediatrica⁷³ può essere eseguita utilizzando un catetere intraventricolare (è considerato il golden standard: maggiore accuratezza, maggiore affidabilità, minor costo; è un sistema ricalibrabile, consente il drenaggio liquorale a scopo terapeutico) e mediante utilizzazione di trasduttori di pressione intracranici intraparenchimali (buona accuratezza e buona affidabilità se confrontate con le misurazioni ottenute mediante ventricolostomia; non sono ricalibrabili, non consentono deliquorazioni) e intracranici extraparenchimali (subaracnoidei, subdurali, epidurali; accuratezza e affidabilità inferiori - non sono disponibili dati di classe III o superiori - non sono ricalibrabili, non consentono deliquorazioni).

Il posizionamento dovrebbe essere effettuato in sala operatoria, eventualmente anche in UTI, qualora lo consentano le condizioni ambientali (sterilità equivalente a quella della sala operatoria). La percentuale di complicanze legate al monitoraggio è bassa, sia per quelle generali (emorragia/epilessia, infezione) che per le specifiche (perdita morfologica d'onda, staratura del sistema).

Raccomandazione di categoria C. — Pur non esistendo in letteratura evidenze scientifiche di sufficiente livello, il monitoraggio della PIC tramite catetere intraventricolare è, in genere, considerato come golden standard, dal momento che garantisce un alto livello di accuratezza e affidabilità nonché la possibilità di effettuare una deliquorazione terapeutica se necessario.

Raccomandazione di categoria C. — Dopo 2 tentativi falliti di posizionamento di un catetere intraventricolare, si deve ricorrere al posizionamento di un catetere intraparenchimale. Altri metodi di monitoraggio non vengono ritenuti attendibili.

Raccomandazione di categoria C. — Il posizionamento di un catetere per la rilevazione della PIC dovrebbe essere effettuato in sala operatoria, eventualmente anche in UTI, qualora lo consentano le condizioni ambientali (sterilità equivalente a quella della sala operatoria).

PPC: INDICAZIONE DEL VALORE DI PPC STANDARD DA PERSEGUIRE

Il monitoraggio e il controllo della PPC rappresentano una priorità nel trattamento del TCP.

La PPC è un parametro importante, ma non l'unico, nel limitare, se mantenuto nella norma, il danno cerebrale secondario e nel determinare l'outcome del paziente.

La letteratura presa in esame conferma la necessità di compiere ulteriori studi per dare risposte a quesiti tuttora irrisolti, primo fra tutti il valore target della PPC in base all'età del paziente e il ruolo della PPC nel mantenimento del FEC⁷⁴.

Nei pazienti più giovani, i dati più recenti sembrano mettere in evidenza l'importanza di mantenere una PPC non inferiore al valore di 40 mmHg, ma nel contempo hanno dimostrato la mancata correlazione tra il mantenimento di una PPC superiore o uguale a 50 mmHg e un buon outcome (*Glasgow outcome score*)^{58, 63, 66, 75-77}.

Quello che può apparire un paradosso trova una sua giustificazione nella complessità della reazione cerebrovascolare in risposta al TC in età pediatrica, differente rispetto agli adulti, che riconosce un'eziopatogenesi multifattoriale.

A questo proposito, un ruolo importante è stato attribuito alle resistenze vascolari cerebrali nel mantenere un adeguato FEC, da qui la necessità di studiare in modo più approfondito le modificazioni del FEC e del metabolismo cerebrale dopo il trauma^{60, 78, 79}.

Come sopra accennato e analogamente a quanto affermato a proposito della PIC, anche nel caso della PPC appare appropriato procedere a una distinzione dei valori appropriati di PPC in base all'età della fascia di popolazione osservata. I valori di PPC raccomandabili sembrano essere i seguenti:

- neonati: 40 mm/Hg;
- pazienti fino a 5 anni: 50 mmHg;
- pazienti 5-15 anni: 60 mmHg;
- pazienti > 15 anni o di età inferiore ma di grosso peso: 70 mmHg.

Raccomandazione di categoria C. — Il mantenimento di un'adeguata PPC gioca un ruolo centrale nel determinare un buon outcome del paziente. Tale valore deve essere, pertanto, attentamente monitorato

nel decorso clinico di un paziente con TC. Se, in presenza di valori della PIC entro la norma o borderline, la PPC rimane bassa è opportuno valutare la volemia del paziente (controllo valori PVC) ed eventualmente trattarlo con fluidi o farmaci vasoattivi (noradrenalina o dopamina).

Raccomandazione di categoria C. — In analogia con quanto esposto sui valori soglia della PIC, anche nel caso della PPC appare appropriato procedere a una distinzione dei valori appropriati di PPC in base all'età della fascia di popolazione osservata. I valori di PPC raccomandabili sono i seguenti:

- neonati: 40 mm/Hg;
- pazienti fino a 5 anni: 50 mmHg;
- pazienti 5-15 anni: 60 mmHg;
- pazienti >15 anni o di età inferiore ma di grosso peso: 70 mmHg.

Tecniche e farmaci per la detensione cerebrale

IPERVENTILAZIONE

La fisiopatologia del trauma cranico pediatrico differisce da quella dell'adulto, essendo caratterizzata da una maggiore frequenza di aumento del FEC con conseguente innalzamento della PIC: per questo motivo alcuni Autori raccomandavano l'instaurazione di una iperventilazione iatrogena fino al raggiungimento di una PaCO_2 con valori compresi tra 20-25 torr^{80, 81}. Essi si ripromettevano così di diminuire il FEC, riducendo nello stesso tempo il volume ematico cerebrale (VEC) e la PIC.

Dati più recenti hanno completamente ribaltato queste conclusioni, mettendo in evidenza come l'iperventilazione possa provocare un danno ischemico cerebrale nel paziente con TC; si è osservata, infatti, una relazione tra ischemia, intesa come FEC minore di 18ml/100g/min, e ipocapnia con riduzioni del FEC fino al 73% per valori di $\text{PaCO}_2 < 25$ torr^{76, 82}. Al momento, non sono presenti in letteratura valori di PaCO_2 raccomandati. Viene, invece, suggerita un'attenta osservazione dei valori della SjO_2 e dell' AvdO_2 e delle loro variazioni in rapporto con le variazioni della PaCO_2 che sono in grado di fornire utili indicazioni sulle modificazioni del FEC⁶³.

L'iperventilazione deve essere, perciò, usata con precauzione e monitorata con cura⁵⁰. Va riservata come ultima risorsa per il controllo della PIC, e cioè quando questa è refrattaria alla sedazione, alla paralisi muscolare, all'uso di diuretici osmotici e alla detensione liquorale. Va, comunque, associata a un'attenta valutazione del consumo di O_2 . A questo riguardo, la saturazione venosa bulbare giugulare di O_2 sembra rappresentare un utile monitoraggio in presenza di elevata PIC. Mancano, peraltro, conoscenze sistematiche approfondite in campo pediatrico⁸³.

L'uso della EtCO_2 come unico parametro di riferimento della concentrazione plasmatica di CO_2 non è consigliabile nel paziente con TCP, in quanto sotto-

stima la PaCO_2 di circa 2-5 torr⁸⁴. Questo gradiente può ulteriormente variare in presenza di compromissione delle funzioni cardiaca e respiratoria. Inoltre, nei bambini, specie in quelli di peso minore ai 10 kg, si verifica, in virtù del basso volume corrente, un'ulteriore sottostima significativa della PaCO_2 nei confronti della EtCO_2 .

Raccomandazione di categoria C. — Il paziente con TCP andrebbe ventilato mantenendo uno stato di normocapnia ($\text{PaCO}_2 > 38$ mm/Hg). L'iperventilazione nelle fasi iniziali del trauma va evitata. Essa può essere applicata, per brevi periodi di tempo, quando si è in presenza di un deterioramento neurologico acuto in caso di aumenti della PIC refrattari a qualsiasi altro presidio come la sedazione, la paralisi muscolare, il drenaggio del liquido cefalico (LCR), l'impiego di diuretici osmotici nonché la ricerca della postura più adeguata. In corso di iperventilazione, il monitoraggio della SjO_2 , della AvdO_2 e del FEC potrebbero rappresentare un valido ausilio per identificare un'ischemia secondaria all'ipocapnia.

Raccomandazione di categoria C. — L'iperventilazione, per brevi periodi di tempo, può essere utilizzata, in assenza di altri presidi utilizzabili (ad esempio durante il trasporto intra o extraospedaliero del paziente) per il controllo di condizioni cliniche di aumentata PIC.

Raccomandazione di categoria C. — La valutazione delle concentrazioni arteriose della CO_2 deve essere effettuata tenendo in considerazione i valori della PaCO_2 e non della EtCO_2 .

MANNITOLO

Dati riguardanti l'uso del mannitolo nel TCP sono carenti in letteratura per cui la ricerca bibliografica è stata ampliata anche a quella riguardante l'adulto⁸⁵⁻⁸⁷. Non ci sono dati sufficienti in letteratura per raccomandare l'uso del mannitolo in bolo piuttosto che in infusione continua (anche se l'uso corrente è in bolo) o a dosi diverse dalle attuali. Le dosi raccomandate sono di 0,25 g/kg/dose. L'intervallo dovrebbe essere di 4-8 ore. Il mannitolo ha un'efficacia maggiore rispetto ai barbiturici nel controllo della PIC, per cui il suo uso è consentito nei casi di edema cerebrale grave o in caso di incipiente erniazione cerebrale. Il meccanismo di azione del mannitolo è duplice: da una parte diminuisce la viscosità ematica, dall'altra riduce il volume extravascolare. La sua efficacia farmacologica è legata a un aumento dei valori dell'osmolarità plasmatica pari a 300-320 mOsm/l^{83, 88}. Questi effetti sono, però, strettamente dipendenti dall'integrità della barriera ematoencefalica. A tutt'oggi non ci sono dati per raccomandare l'uso del mannitolo nella fase preospedaliera del TCP⁸⁹. Inoltre, non ci sono dati che mettano a confronto il mannitolo con altri farmaci e/o interventi nel ridurre la PIC.

L'impiego congiunto di furosemide (0,3-0,4 mg/kg)

sembra accelerare il raggiungimento dell'effetto iperosmolare desiderato, riducendo inoltre significativamente la produzione liquorale dei plessi corioidei ed evitando la fase iniziale di aumento del volume intravascolare prodotta dal mannitolo.

Recentemente è stato proposto l'uso di soluzioni ipertoniche al 3% di Na Cl in sostituzione del mannitolo ⁹⁰. Nei neonati e nei lattanti la relazione tra la fragilità cerebro-vascolare, il rischio emorragico e l'ipernatremia ne limitano l'uso clinico.

Raccomandazione di categoria C. — L'uso del mannitolo andrebbe riservato a pazienti con TC che presentano un grave edema cerebrale con innalzamento significativo della PIC e/o un'erniazione cerebrale. I dosaggi raccomandati sono di 0,25-1 mg/kg/dose in 20'-30' ogni 4-8 ore mantenendo l'osmolarità plasmatica superiore ai 320 mosm/l. Si raccomanda, specie nei soggetti più giovani, un attento controllo dei parametri ematochimici con particolare attenzione alle concentrazioni plasmatiche degli elettroliti sierici e agli indicatori della funzionalità renale.

BARBITURICI

Data la scarsità di pubblicazioni inerenti l'argomento, è stato necessario estendere la ricerca anche al di fuori dell'età pediatrica e oltre i limiti temporali previsti (ultimi 10 anni).

Mentre in passato la terapia barbiturica veniva intrapresa precocemente nel traumatizzato cranico a scopo neuroprotettivo, per ridurre le richieste metaboliche cerebrali e di prevenzione dell'ipertensione endocranica, oggi è universalmente riconosciuto che tale approccio non è giustificato e che i barbiturici non fanno parte della terapia standard dell'ipertensione endocranica, ma vanno riservati ai casi refrattari e considerati come una terapia estrema.

Non esiste indicazione all'utilizzo dei barbiturici come sedativi. I barbiturici, come è noto, riducono il metabolismo cerebrale, il consumo cerebrale di O₂ e il flusso ematico cerebrale ad esso accoppiato. Secondo le pubblicazioni più recenti (Meyer) ⁸², il meccanismo d'azione principale consisterebbe, invece, in una vasocostrizione cerebrale a cui conseguirebbe la diminuzione del CMRO₂; ne deriva che, se la riduzione di flusso ematico cerebrale indotta dai barbiturici supera la riduzione del metabolismo cerebrale, può verificarsi ischemia (indicazione al monitoraggio della SjO₂ durante terapia barbiturica). Inoltre i barbiturici inibiscono la perossidazione lipidica mediata dai radicali liberi e in questo consiste l'effetto neuroprotettivo modernamente inteso ⁹¹.

La farmacocinetica dei barbiturici somministrati in infusione continua ad alte dosi è praticamente la stessa sia nell'adulto che nel bambino. L'unica differenza è rappresentata da una diminuzione del 33% dell'emivita di eliminazione nei bambini ^{92, 93}.

Per quanto riguarda i farmaci utilizzati, gli Autori

anglosassoni danno la preferenza al pentobarbital per l'infusione continua, riservando il tiopentale (bolo 2-4 mg/kg) per gli incrementi acuti della PIC. In Italia, non essendo disponibile il pentobarbital, viene utilizzato il tiopentale anche per l'infusione continua.

Non esiste unanimità di consensi sulle dosi a cui il tiopentale deve essere somministrato.

Per quanto riguarda la durata della terapia barbiturica, le indicazioni più precise provengono dal lavoro di Eisenberg ⁹⁴: ottenuto il controllo della PIC (<20 mmHg per 48 ore); l'infusione deve essere gradualmente sospesa in un periodo di 3 giorni.

Gli Autori sono, invece, concordi nel ritenere che il controllo dell'efficacia della terapia deve basarsi sul monitoraggio EEG: l'obiettivo è la comparsa di un pattern tipo *burst-suppression* con periodi di silenzio di 10-20 secondi, che corrisponde a una riduzione di metabolismo e flusso di circa il 50% ⁹⁵. L'EEG dovrebbe essere registrato in continuo; se ciò non è possibile deve essere eseguito almeno un tracciato al giorno. I livelli ematici sono di scarsa utilità come guida del trattamento, in quanto è difficile stabilire con certezza quale sia il range terapeutico ⁹¹.

Il principale effetto collaterale della terapia barbiturica è la depressione cardiocircolatoria: ne consegue che tale trattamento deve essere intrapreso solo in pazienti normovolemici ed emodinamicamente stabili, prevedendo un monitoraggio emodinamico adeguato (PA cruenta, PVC, eventualmente posizionamento di un catetere di Swan-Ganz o PiCCO) e, se necessario, la somministrazione di inotropi e/o vasopressori ⁹⁶. È stata riportata, inoltre, una maggiore incidenza di infezioni e di lesioni da decubito, oltre a un'induzione degli enzimi epatici ^{91, 97}.

In conclusione, appare esservi consenso unanime sull'efficacia della terapia barbiturica nei pazienti con ipertensione endocranica refrattaria alla terapia convenzionale massimale, pur con la consapevolezza dei pesanti effetti collaterali soprattutto emodinamici ^{55, 98, 99}.

Raccomandazione di categoria C. — I barbiturici sono sicuramente efficaci nella terapia dell'ipertensione endocranica, ma devono essere riservati ai casi refrattari alla terapia convenzionale massimale (sedazione, paralisi muscolare, deliquorazione, mannitolo, iperventilazione moderata, postura) e devono essere considerati una terapia estrema. Non c'è indicazione al loro utilizzo come sedativi.

Raccomandazione di categoria C. — Il tiopentale sodico deve essere somministrato con un bolo iniziale lento a un dosaggio a partire da 5 mg/kg seguito da un'infusione continua a un dosaggio solitamente compreso tra 5 e 30 mg/kg/h, efficace a determinare un tracciato tipo *burst-suppression* all'EEG.

Ottenuto il controllo della PIC (<20 mmHg per 48 ore), l'infusione deve essere gradualmente sospesa in un periodo di 3 giorni.

I protocolli anglosassoni prevedono l'utilizzo del pentobarbital, non in commercio in Italia.

Raccomandazione di categoria C. — Il controllo dell'efficacia della terapia barbiturica si basa principalmente sul monitoraggio EEG, che dovrebbe essere registrato in continuo o, se ciò non è possibile, eseguendo almeno un tracciato al giorno. L'obiettivo è la comparsa di un pattern tipo *burst-suppression* con periodi di silenzio di 10 - 20 secondi, che corrisponde a una riduzione di metabolismo cerebrale del 50% circa. I livelli ematici sono di minore utilità come guida del trattamento.

Raccomandazione di categoria C. — La terapia barbiturica può provocare depressione cardiocircolatoria. È, quindi, necessario che i pazienti siano normovolemici, emodinamicamente stabili e sottoposti a un monitoraggio emodinamico adeguato (PA cruenta, PVC, eventuale catetere di Swan-Ganz o PiCCO). Se indicato, possono essere somministrati inotropi positivi e vasocostrittori.

Essendo riportata una maggiore incidenza di infezioni e di lesioni da decubito, particolare attenzione deve essere posta a questo riguardo.

CORTISONICI

Malgrado i primi lavori concernenti l'uso dei glucocorticoidi (desametasone) a scopo antiedemigeno sul trauma cranico risalgano a 25 anni, il loro effetto sull'outcome rimane controverso e assolutamente non comprovato. In campo adulto, le LG della Brain Trauma Foundation e della Cochrane Library non raccomandano l'uso di questi farmaci nel TC grave ^{72, 100}.

Per quanto riguarda il TCP, non esistono al momento studi clinici che evidenzino una reale efficacia dei cortisonici nei pazienti pediatrici con TC grave ^{83, 101}. Analogamente a quanto osservato su pazienti adulti, l'uso degli steroidi sembra gravato da un aumento delle complicanze correlate: esse sono costituite essenzialmente da un'augmentata incidenza di infezioni e di affezioni emorragiche gastrointestinali, probabilmente conseguente a una diminuzione della sintesi endogena di cortisolo ^{102, 103}.

Di particolare interesse è lo studio multicentrico attualmente in corso, denominato Studio CRASH, che si ripropone di valutare l'efficacia del prednisone nel TC grave. Va comunque considerato che la popolazione oggetto dello studio è costituita solamente da pazienti non pediatrici.

Raccomandazioni. — Allo stato attuale delle conoscenze non esistono in letteratura evidenze cliniche che consentano di raccomandare l'uso dei corticosteroidi nel TCP. Laddove impiegati, inoltre, tali farmaci sembrano responsabili di un aumento della morbilità e delle complicanze associate (sindromi emorragiche gastrointestinali, aumentata incidenza di infezioni).

ALTRI PRESIDI: L'IPOTERMIA

I lavori relativi all'uso terapeutico dell'ipotermia nel paziente pediatrico con TCP grave sono tuttora

scarsi. Il primo studio è quello di Matthews del 1995. L'Autore giunge alla conclusione che l'ipotermia lieve indotta non intacca il setpoint della termoregolazione centrale e stimola anzi l'attività metabolica corporea con produzione di sostanze tossiche extracellulari ¹⁰⁴. In un lavoro del 2000, Aibiki afferma, invece, che l'ipotermia moderata (32-33 °C) è in grado di limitare il danno secondario riducendo la produzione di prostanoidei; l'età pediatrica è presente ma non rilevante ¹⁰⁵. Qualche bambino compare negli studi di Shiozaki del 1993, del 1998 e del 2001. In questi lavori, caratterizzati peraltro da una popolazione pediatrica contenuta, le conclusioni sono contraddittorie ^{106, 107}.

La pubblicazione più recente è quella di Biswas del 2002. In questo studio randomizzato, 21 pazienti di età inferiore ai 18 anni, GCS ≤8, ricoverati entro 6 ore dal trauma, sono stati assegnati a 2 gruppi di cui il 1° (11 pazienti) trattato in normotermia e il 2° (10 pazienti) sottoposto a ipotermia moderata (32-34°C). Dall'analisi dei dati sembra emergere che l'ipotermia moderata (32-34°C), indotta entro 6 ore da un TCP grave e mantenuta per 48 ore, sia in grado di produrre una riduzione della PIC con buona tolleranza da parte dei pazienti. Il maggiore limite di quest'ultima esperienza è il numero esiguo della popolazione arruolata ¹⁰⁸.

In conclusione, benché i lavori esaminati, contraddistinti peraltro da alti livelli di evidenza, giungano in genere alla conclusione che l'ipotermia moderata sia in grado di limitare il danno secondario, bisogna tenere in considerazione lo scarso numero sia delle pubblicazioni, che, soprattutto, della popolazione pediatrica presa in esame ¹⁰⁹⁻¹¹². Sono, quindi, auspicabili e necessari trial multicentrici che arruolino un numero più ampio di pazienti pediatrici con TC grave ⁹⁵.

Raccomandazione di categoria C. — Non esiste, ad oggi, in letteratura, nessuna esperienza clinica che abbia approfondito in maniera adeguata l'applicazione di uno stato di ipotermia nel paziente pediatrico con TC. Per questo motivo, riteniamo che l'utilizzo di tale metodica vada riservato a centri pilota, altamente specialistici. Attualmente ci sentiamo di raccomandare il mantenimento di uno stato di normotermia con una pronta correzione di ogni condizione di ipertermia (che aumenta significativamente il CMRO₂, fino, secondo alcuni Autori, al 10% per ogni °C di aumento della temperatura corporea) ricorrendo a presidi sia fisici che farmacologici.

ALTRI PRESIDI: PROFILASSI ANTICOMIZIALE

Convulsioni post-traumatiche sono quelle che compaiono dopo un trauma penetrante o non penetrante e non sono attribuibili ad altre cause.

Le convulsioni post-traumatiche sono classificate come immediate, quando compaiono nelle 24 ore che seguono al trauma, precoci, quando compaiono entro 7 giorni dal trauma o tardive quando com-

paiono dopo la prima settimana dall'evento traumatico.

Razionale della profilassi anticonvulsivante: sono state proposte molte giustificazioni per la prevenzione delle convulsioni post-traumatiche. Al primo posto la necessità di evitare, con una opportuna terapia, le convulsioni in quanto esse aggravano il danno su un cervello già sofferente (per un ulteriore aumento dell'ipertensione endocranica e del CMRO₂)¹¹³.

Per quanto riguarda l'efficacia della profilassi antiepilettica nei pazienti con TCP, la revisione della letteratura ha evidenziato uno scarso numero di lavori scientifici. Il dato finale è quello della mancata dimostrazione di un sicuro beneficio conseguente all'uso di profilassi anticomiziale post-traumatica^{83,114-116}. Ciononostante, la maggioranza degli Autori è concorde nel ritenere utile l'uso di anticonvulsivanti nella prevenzione di convulsioni precoci nei soggetti ad alto rischio^{117, 118}. Non viene, invece, ritenuto utile l'uso dei suddetti farmaci per la prevenzione delle convulsioni post-traumatiche tardive.

I fattori che aumentano il rischio di sviluppare le convulsioni sono:

- GCS<10;
- contusione corticale;
- frattura cranica depressa;
- ematoma subdurale;
- ematoma peridurale;
- ematoma intracerebrale;
- lesione penetrante;
- età inferiore ai 24 mesi.

Raccomandazione di categoria C. — Sulla profilassi dell'epilessia precoce non sono presenti in letteratura evidenze scientifiche di alto livello. Su tale argomento non è stata raggiunta dai componenti del gruppo di lavoro una posizione condivisa, per cui l'adozione di un protocollo di profilassi anticomiziale non viene raccomandato da questo gruppo di esperti.

Non esistendo, comunque, in letteratura una netta controindicazione al suo utilizzo, qualora messa in atto, essa andrebbe iniziata all'ingresso e proseguita non oltre la prima settimana dopo il TC.

Al momento non è dimostrabile una migliore efficacia di un farmaco anticomiziale e/o di un protocollo su un altro. Farmaci di riferimento possono comunque essere considerati i barbiturici a lunga durata di azione e l'idantoina. Per quanto riguarda i barbiturici, una limitazione potrebbe essere costituita dall'interferenza con la valutazione neurologica del paziente di cui potrebbero essere responsabili. La somministrazione endovenosa è raccomandabile per un più rapido raggiungimento della concentrazione efficace del farmaco.

ALTRI PRESIDI: POSTURA DEL PAZIENTE

Non sono stati trovati in letteratura lavori eseguiti su pazienti pediatrici con TC che valutassero la posi-

zione della testa; i lavori significativi revisionati prendono in considerazione pazienti dai 14 anni in poi.

Premesso che i meccanismi che regolano il FEC nei pazienti traumatizzati con aumento della PIC sono alterati, le informazioni riguardanti gli effetti dei cambiamenti posturali sul FEC sono scarse¹¹⁹.

A causa del ruolo primario della PPC (PAM-PIC) nel determinare il FEC, Durwart *et al.* nel 1983 hanno suggerito una moderata elevazione della testa per diminuire la PIC e allo stesso tempo mantenere una PPC adeguata. D'altro canto, Rosner *et al.* nel 1986¹²⁰ hanno proposto una posizione orizzontale per aumentare la PPC a dispetto dei valori di PIC. Nel 2000 Winkelman¹²¹ ha, invece, evidenziato miglioramenti sia della PIC che della PPC dopo un trauma cranico non penetrante con elevazione della testa. Sempre nel 2000 il lavoro di Moraine *et al.* ha dimostrato che il FEC diminuisce gradualmente, nel traumatizzato cranico, con l'elevazione della testa da 0° a 45° e che la posizione a 30° è la massima elevazione della testa consigliata¹²². Un altro lavoro non ha evidenziato nessun effetto sull'emodinamica cerebrale conseguente ai movimenti di rotazione del paziente¹²³. In un lavoro di Mazzola, comparso su *Critical Care Medicine* nel 2002⁸³, l'Autore conclude che l'elevazione della testa del letto a 30°, nel paziente con TCP grave, può essere utile a diminuire la PIC mantenendo invariata la PAM.

Non esiste, al momento, un consenso sulla posizione ottimale per mantenere un FEC adeguato nei pazienti con TCP; la migliore posizione della testa deve essere stabilita in riferimento ai dati derivanti dal monitoraggio del PPC e della PIC.

Raccomandazione di categoria C. — Non è possibile stabilire *a priori*, in base alle attuali evidenze scientifiche, quale sia la migliore postura nel paziente con TCP. In accordo con quanto osservato su pazienti adulti, una moderata elevazione della testa appare auspicabile (30°). Nel posizionamento della testa devono sempre essere tenuti in considerazione i valori di PPC e PIC.

Aspetti coagulativi correlati al TCP

La maggior parte degli studi recenti ha rilevato che l'incidenza e la gravità della coagulazione intravascolare disseminata (CID) sono proporzionali alla gravità del TC e al GCS.

Nell'ambito dei processi emocoagulativi, la fibrinolisi riveste un ruolo essenziale nella protezione cerebrale, poiché essa è la principale responsabile della protezione d'organo in corso di CID. Infatti, alterazioni del sistema fibrinolitico, in particolare dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno (*plasminogen activator inhibitor*, PAI) sono coinvolte, secondo numerose ricerche, nella patogenesi della sindrome da difficoltà respiratoria nell'adulto (SDRA) e dell'insufficienza multiorgano (*multiorgan failure*, MOF)¹²⁴⁻¹³⁰.

La conservazione o la restaurazione dei sistemi coagulativo e fibrinolitico possono rivestire importanza fondamentale nel limitare il danno cerebrale, ma anche nel migliorare l'outcome riducendo l'incidenza del danno multiorgano che spesso, insieme al danno cerebrale o in una fase successiva, determina l'*exitus* dei pazienti con TC.

In particolare l'AT III¹³¹, e in un prossimo futuro la proteina C attivata, consentiranno, attraverso il controllo della CID, non solo una limitazione del danno a carico del cervello e degli altri organi, ma anche la riduzione dell'incidenza del risanguinamento nei pazienti affetti da emorragia cerebrale post-traumatica o postoperatoria che, come è stato dimostrato da Menges, è frequentemente determinata da una sindrome da consumo selettivo di alcuni fattori della coagulazione (fattore XIII in particolare per aumentata tendenza trombogena).

Raccomandazione di categoria C. — È necessario lo studio sistematico dei fattori della coagulazione e della fibrinolisi (PT, PTT, AT III, D-Dimero) nel TCP grave poiché, data l'elevata incidenza di CID, soprattutto nelle prime ore dal trauma, può consentire la precoce individuazione e correzione delle alterazioni coagulative, limitando nel contempo il danno sistemico^{132, 133}. È da notare che, in molti protocolli di trattamento del TC in generale e pediatrico in particolare, poco o nessuno spazio è dedicato al danno cerebrale secondario da alterazione dell'emostasi.

Raccomandazione di categoria C. — Considerata l'elevata concentrazione del *tissue factor* (TF), principale trigger della coagulazione nel cervello, è opportuno un trattamento precoce del deficit degli anti-coagulanti naturali che sono alla base della CID nel TCP; ciò deve essere regolato non solo sulla base dei livelli di AT III e della Proteina C, che possono essere alterati tardivamente, ma anche delle concentrazioni dei principali marker di formazione della trombina (complesso trombina-antitrombina: TAT, frammenti della protrombina al momento della trasformazione in trombina: F1+2, D-Dimero).

Supporto nutrizionale nel paziente con TCP grave

Il trauma attraverso stimoli nocicettivi, la liberazione di fattori tissutali, i processi infiammatori, la modificazione della volemia¹³⁴, della temperatura, dei parametri acido-base e l'anossia tissutale provocano un aumento degli ormoni catabolizzanti (cortisolo, catecolamine e glucagone) associato a una ridotta risposta periferica a quelli ad azione anabolizzante (insulina).

La conseguenza di tali alterazioni è uno stato ipermetabolico e ipercatabolico che è responsabile, in assenza di un adeguato supporto nutrizionale, di un aumentato consumo della massa magra cellulare (da catabolismo proteico) che, tuttavia, nei bambini è inferiore rispetto a quello dell'adulto con TC grave.

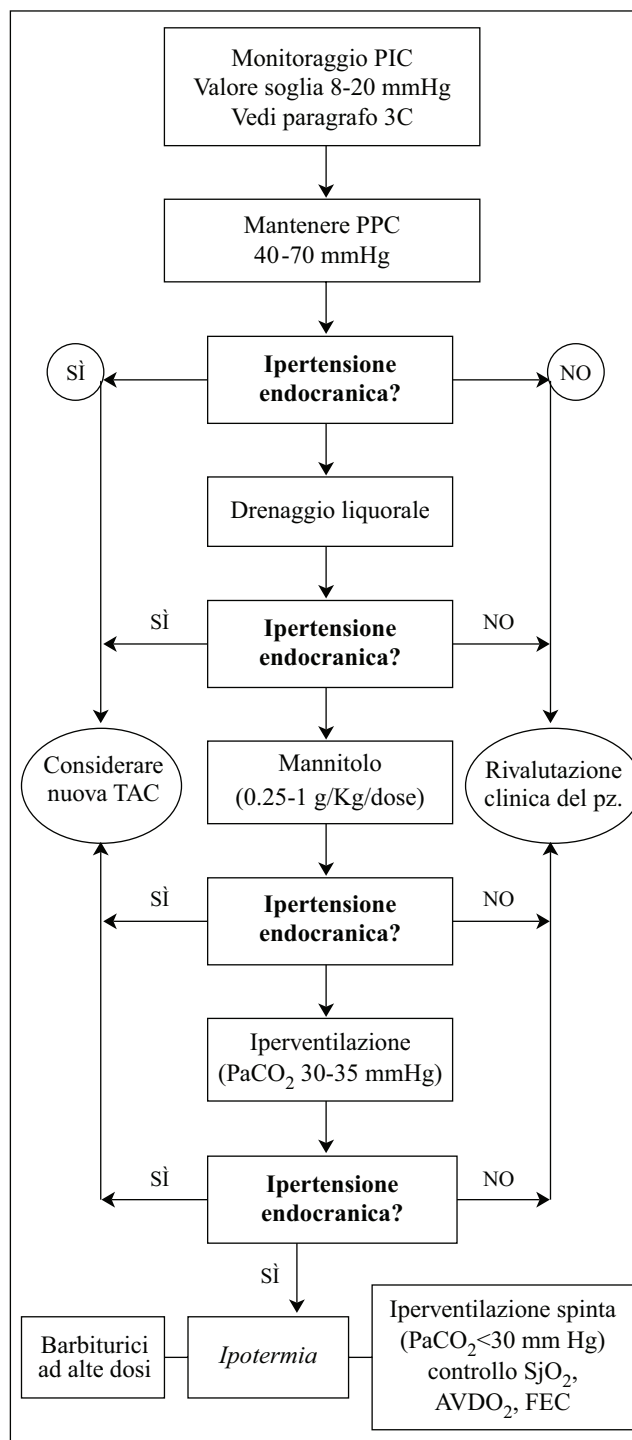


Figura 2. — Algoritmo per il trattamento del TCP grave.

Il metabolismo lipidico è caratterizzato da un'aumentata ossidazione degli acidi grassi con riduzione dei polinsaturi e aumento di quelli saturi.

L'evidenza clinica di tale quadro è data da una diminuzione delle masse muscolari e del peso corporeo. L'introduzione della nutrizione artificiale negli schemi terapeutici ha permesso, in genere, di migliorare la prognosi in un'alta percentuale dei pazienti critici.

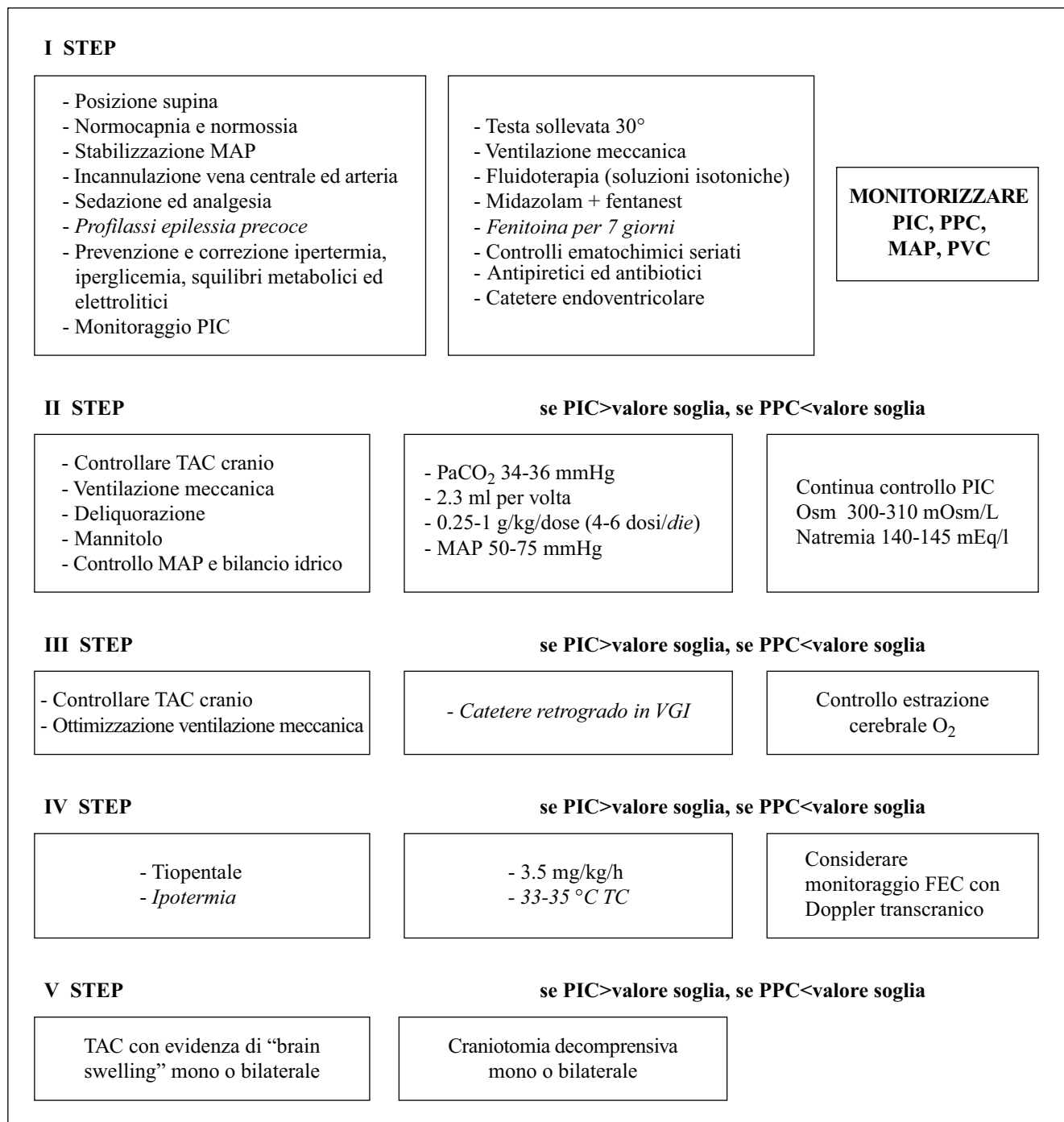


Figura 3. — Algoritmo per il trattamento del TCP grave.

Allo scopo di stabilire un corretto protocollo nutrizionale, è opportuno effettuare la valutazione del deficit proteo-calorico (DPC) attraverso l'impiego dei comuni indici sensibili alle modificazioni dello stesso. Tuttavia, nel bambino, può essere sufficiente l'esame clinico associato alla valutazione del peso relativo all'età e agli indici bioumorali e immunologici¹³⁵.

È di fondamentale importanza tenere conto che i fabbisogni energetici del bambino mutano in funzione all'età e al peso.

È stato calcolato che, nel primo anno di vita, sono

necessarie circa 120 kcal/kg/die e che tale quota si riduce progressivamente nei primi 10 anni.

Tenuto conto che il metabolismo protidico nell'infanzia è caratterizzato da un bilancio azotato fortemente positivo, il fabbisogno proteico è molto elevato nel bambino in rapporto all'accrescimento. Si è dimostrato, infatti, che nel neonato e nel lattante è necessario un apporto proteico di 2,5-3g/kg/die che si riduce a 1,5-2g/kg/die nel bambino in età scolare. Inoltre, occorre tenere presente che, nel bambino, a causa dell'immaturità dei sistemi enzimatici, alcuni

aminoacidi quali la taurina, l'arginina, la cistina, l'istidina, sono essenziali ¹³⁶.

Naturalmente i fabbisogni nutrizionali subiscono significativi incrementi nei piccoli pazienti divenuti ipercatabolici, così come nel caso dei pazienti con TC.

Le strategie terapeutiche prevedono l'utilizzo della nutrizione artificiale nelle sue 2 componenti: la nutrizione parenterale (NP) e quella enterale (NE).

Nei casi in cui è utilizzabile la via gastroenterica, si ricorre preferibilmente alla NE somministrando i nutrienti attraverso un sondino nasogastrico o nasodigiunale oppure per gastro-digiunostomia ¹³⁷. La gastrostomia endoscopica percutanea (*percutaneous endoscopic gastrotomy*, PEG) è una particolare forma di NE che trova indicazione per una NE superiore a 30 giorni.

La letteratura riferita all'impiego della nutrizione artificiale nel TCP è molto limitata. In tale contesto, vanno considerati alcuni studi, in buona parte riferiti alla PEG, il cui utilizzo sta subendo un incremento dovuto al miglioramento dello stato nutrizionale che essa comporta nei pazienti con TCP grave senza MOF ¹³⁸⁻¹⁴¹.

In particolare, uno studio condotto sulla spesa energetica, l'escrezione di azoto e il dosaggio delle proteine seriche nelle prime 2 settimane dopo l'ospedalizzazione ha dimostrato che l'aumento dell'introito calorico dalla prima alla seconda settimana ha determinato un miglioramento dei suddetti parametri e quindi della prognosi ¹⁴².

Raccomandazione di categoria C. — Dopo TC grave, allo scopo di contrastare la fase ipercatabolica, è opportuno instaurare un supporto nutrizionale tramite alimentazione enterale o parenterale. Il protocollo raccomandato è il seguente:

1. Correzione e stabilizzazione delle funzioni vitali (cardiocircolatorie, respiratorie, alterazioni idroelettrolitiche, acido base, metaboliche; iperglicemia).

2. Valutazione dello stato nutrizionale (clinica, ematochimica e immunitaria) e grado di ipercatabolismo (escrezione dell'azoto ureico urinario).

3. Il supporto nutrizionale deve essere instaurato il più precocemente possibile somministrando i nutrienti in modo graduale e progressivo fino a raggiungere l'apporto proteo-calorico stimato.

- a. Nei casi in cui non sia possibile utilizzare la via enterale, è necessario ricorrere alla NPT privilegiando inizialmente la somministrazione di glucosio, aminoacidi, elettroliti e vitamine. Somministrare successivamente anche una quota lipidica (30% dell'apporto calorico non proteico) e alcuni micronutrienti (Zn, Cu).

- b. Accertata l'agibilità del tratto gastro-enterico, iniziare la NE infondendo i nutrienti a bassa velocità d'infusione (10 mL/h), incrementando progressivamente in relazione al grado di tolleranza, fino a raggiungere il volume previsto.

- c. Associare la NP alla NE (nutrizione mista) nel

caso in cui non sia possibile somministrare tutta la quota enterale stabilita.

4. Per la NE privilegiare il posizionamento di sondini (in poliuretano o in silicone) in sede digiunale o duodenale. Ricorrere alla PEG soltanto nei casi in cui sia prevedibile una NE di lunga durata (> di 30 giorni).

Protocollo assistenziale. Algoritmo per il trattamento del TCP grave

Nei paragrafi precedenti sono stati presi in esame i vari aspetti dell'assistenza al paziente con TCP grave. È necessario, peraltro, considerare che essi rappresentano momenti distinti nel trattamento del TCP grave con differenti priorità di applicazione che solo parzialmente è possibile desumere dalla lettura dei paragrafi precedenti. Per meglio descrivere la progressione terapeutica, vari Autori sono ricorsi alla definizione di terapia a scalini; viene, infatti, indicata una temporizzazione della terapia che viene applicata in base allo stato clinico del paziente dopo un'attenta valutazione del bilancio rischio-beneficio proprio di ciascun stadio terapeutico.

Innanzitutto il paziente, monitorizzato secondo quanto previsto dalle LG, deve essere normovolemico, in condizioni cardiocircolatorie stabili, e con funzione respiratoria adeguata alle richieste metaboliche tissutali; deve essere inoltre sedato e adattato al respiratore mentre la testa va sollevata di circa 30°. In presenza di un TCP grave, deve essere sempre posizionato un catetere preferibilmente intraventricolare che permetta sia la monitorizzazione della PIC che l'eventuale deliquorazione terapeutica. Qualora i valori della PIC e della PPC siano consoni all'età della popolazione trattata, non è necessario il ricorso alla miorisoluzione; se, invece, risultassero al di fuori della norma, il primo provvedimento terapeutico praticabile raccomandato sarebbe la deliquorazione. Se, malgrado la deliquorazione, attentamente condotta, la PPC dà valori insoddisfacenti con la PIC che rimane al di sopra dei valori soglia, è bene provvedere alla curarizzazione del paziente. Nel caso in cui, nonostante tutti i presidi utilizzati, la PPC e la PIC non rientrassero entro i valori target, il successivo passo raccomandato sarebbe costituito dall'instaurazione di una terapia diuretica osmotica (mannitolo o elettrolitiche ipertoniche).

Tutti questi provvedimenti rientrano nella fase iniziale della terapia del TCP grave. Controlli radiologici strumentali (TAC) sono raccomandati all'ingresso del paziente con GCS<8, in presenza di modificazioni cliniche significative (peggioramento di 2 punti del GCS) o per la persistenza di PIC elevate non rispondenti a terapia. È bene considerare come, in questa prima fase, tutti i presidi utilizzati siano caratterizzati, in genere, da una scarsa incidenza di effetti collaterali.

Il secondo livello di trattamento è riservato ai pazienti non rispondenti a questo primo blocco tera-

peutico. La persistenza di PIC elevata, con PPC al di sotto della soglia minima, richiede un approccio terapeutico più aggressivo e, di conseguenza, maggiormente gravato da complicanze. In questi pazienti, dopo aver escluso la presenza di lesioni neurologiche meritevoli di trattamento chirurgico, è necessario prendere in considerazione la barbiturizzazione ad alte dosi, qualora le condizioni cliniche lo consentano, l'iperventilazione e, in ultima istanza, la craniotomia decompressiva mono o bilaterale a seconda del quadro clinico-strumentale (Figure 2, 3).

Appendice

Considerazioni concernenti la condotta anestesiológica nel TCP grave

OBIETTIVI PRINCIPALI

Gli aspetti fondamentali della neuroanestesia pediatrica possono essere così riassunti:

1. Adeguato apporto di substrato energetico al parenchima cerebrale.
2. Raggiungimento di un adeguato piano di anestesia, analgesia, amnesia, acinesia.
3. Riduzione, tramite presidi fisici e farmacologici, del danno provocato dai divaricatori chirurgici, favorendo l'esposizione ottimale del campo operatorio interessato.
4. Trattamento tempestivo dell'emergenza intraoperatoria (edema cerebrale massivo per manipolazione chirurgica o occlusione delle principali vie di deflusso venoso, emorragia da lesione dei seni venosi o dei grandi tronchi arteriosi, instabilità emodinamica da stimolazione chirurgica del tronco-encefalo)¹⁴³.

Tali obiettivi si integrano con il concetto più ampio del mantenimento dell'omeostasi cerebrale, che può essere riassunto in 6 punti^{144, 145}:

- stabilità emodinamica (mantenimento di una PPC normale o lievemente aumentata);
- normovolemia;
- ipocapnia moderata e PaO₂ adeguata ad assicurare le richieste metaboliche intracellulari cerebrali (PaO₂ 150-200 mmHg);
- detensione cerebrale;
- risveglio rapido, ove possibile, per valutare lo stato neurologico del bambino;
- ricovero presso la TI con adeguato monitoraggio per controllo postoperatorio.

In conclusione, gli obiettivi principali da realizzare in neuroanestesia sono rappresentati da:

- controllo della PIC e della PPC;
- controllo dell'omeostasi metabolica e termica nonché dell'equilibrio idroelettrolitico.

Per realizzare tali finalità, la condotta anestesiológica, in termini generali, deve essere modulata per mantenere nelle fasi iniziali della procedura, e cioè a *dura mater* chiusa, la PPC entro limiti fisiologici (bambini piccoli = > 50 mmHg; bambini più grandi = > 65

mmHg; adolescenti = > 70-80 mmHg)¹⁴⁶; in ultima analisi si deve tendere, a scatola cranica chiusa, a elevare la PAM e ridurre la PIC.

Terapia intensiva: informazione e rapporti con i genitori del paziente pediatrico

Tutti possiamo immaginare quale impatto emotivo abbia sul bambino e sulla famiglia l'ospedalizzazione. L'ansia dei genitori è spesso accresciuta, oltre che dalla preoccupazione per l'evento in se stesso, dalla mancata conoscenza della situazione clinica o da notizie frammentarie, spesso incomplete e inesatte, carpite qua e là nell'ambito ospedaliero o nel proprio ambiente sociale.

Talora, a render più difficile la situazione, c'è anche la tendenza, da parte di alcuni medici, a privilegiare gli aspetti tecnici delle cure, trascurando i doveri etici di relazione come mezzo oltre che di informazione e consenso anche di supporto psicologico.

Una comunicazione adeguata tra medici-paziente-parenti, nel caso nostro, il più delle volte, tra medico e genitori, rappresenta il presupposto per una relazione di fiducia. Se è normale una certa apprensione nel comunicare una situazione clinica critica, non bisogna, però, dimenticare che è dovere del curante fornire tutte le informazioni richieste in maniera adeguata.

Nell'ultimo decennio sono apparsi in letteratura vari studi sulla comunicazione tra medici e familiari di pazienti ricoverati in TI postoperatoria¹⁴⁷⁻¹⁵³. Da essi possono essere tratte le seguenti conclusioni: le famiglie chiedono innanzitutto di essere informate e rassicurate sul fatto che il paziente stia ricevendo le migliori cure possibili, così come desiderano essere informate qualora si verifichi un peggioramento dello stato clinico. Necessitano, inoltre, di essere alleviate dall'ansia determinata dal ricovero del proprio caro in TI e di capire se c'è reale speranza di miglioramento.

Se l'informazione è, quindi, un'esigenza fondamentale per i parenti, anche la qualità della comunicazione risulta importante.

Tra i fattori che la caratterizzano troviamo¹⁵⁰:

1. Il contesto ambientale in cui si compie la comunicazione stessa.
2. Il contenuto dell'informazione.
3. Il modo con cui si effettua.
4. La capacità di ascoltare le esigenze altrui.
5. La coerenza di informazioni nell'ambito dell'équipe curante.

È importante, infine, che la comunicazione diventi parte integrante dell'iter diagnostico-terapeutico del paziente, non solo come mezzo per il consenso ma anche come strumento di qualità e di supporto psicologico per una valutazione adeguata e serena dei rischi connessi alla situazione clinica e alla terapia intrapresa, dei benefici attesi, delle possibili alternative terapeutiche e degli ipotetici rischi connessi all'assenza del trattamento previsto.

Raccomandazione di categoria C. — Il colloquio con i parenti dovrebbe tenersi in luogo appartato e tranquillo per permettere ai genitori di ascoltare, concentrarsi, elaborare le informazioni ed esprimere la propria opinione o i propri dubbi.

Raccomandazione di categoria C. — L'informazione deve essere semplice e la terminologia usata non troppo tecnica al fine di facilitare la comprensione. Le informazioni, specie se negative, devono essere fornite gradualmente in modo che possano essere recepite senza causare un trauma insopportabile.

Raccomandazione di categoria C. — L'atteggiamento del medico non dovrebbe essere né troppo

freddo e distaccato né condizionato dall'emotività, con un giusto equilibrio tra partecipazione e distacco dall'evento.

Raccomandazione di categoria C. — È importante saper accettare le perplessità, i dubbi, le paure dei genitori, le eventuali domande anche se ripetitive.

Raccomandazione di categoria C. — L'informazione fornita dai vari membri dell'équipe sanitaria deve essere coerente onde mantenere la credibilità e la fiducia dei genitori verso la struttura stessa. A tale scopo, le informazioni dovrebbero essere fornite solo da persone competenti e addette a tale ruolo in considerazione della delicatezza del compito.

Update on the acute management of status epilepticus in children

David M. Walker and Stephen J. Teach

Purpose of review

Status epilepticus is the most common neurologic emergency in children. The understanding of its less recognizable forms, its pharmacologic management, the role of electroencephalography and the long-term morbidity and mortality as a result of status epilepticus are consistently evolving. This review frames the current understanding of several issues as they apply to acute management in the emergency department.

Recent findings

Researchers are working to define less recognizable forms of status epilepticus such as nonconvulsive, autonomic and psychogenic. Buccal and intranasal forms of midazolam are emerging as suitable alternatives to rectal diazepam in the initial treatment of status epilepticus. Valproic acid, chloral hydrate and newer-generation antiepileptics are being proposed as safe and effective alternatives to the traditional drugs used to treat status epilepticus. The role of electroencephalography in diagnosis is being elucidated. Risk factors for neurologic sequelae and mortality after status epilepticus remain an area of research with conflicting findings and no real consensus.

Summary

The understanding of different types of status epilepticus, the options for pharmacologic treatment, the tools for diagnosis and the morbidity and mortality of the disease are still evolving. As a result, several areas for further research remain that will help clinicians in their approach to this complex condition.

Keywords

benzodiazepines, electroencephalography, status epilepticus, transmucosal

Introduction

Status epilepticus is the most common neurologic emergency in childhood [1]. The generally accepted definition of status epilepticus is continuous seizure activity or recurrent seizures without recovery to baseline for more than 30 min. An operational definition [2] using 5 min rather than 30 min has been suggested because treatment of seizures generally occurs if they last more than that amount of time. The incidence in children ranges from 18 to 41 per 100 000 per year [3]; 12% of patients with new diagnoses of epilepsy present in status epilepticus as their first seizure event [4]. Current mortality estimates [5] range from 3 to 9%.

Issues raised in the current literature that will not be discussed below are the economic burden of status epilepticus [6], delays to pharmacologic treatment [7], the evolving understanding of the pathophysiology [8], the variation in pharmacologic treatment among hospitals [9] and the lack of consensus classification methods for the various types of status epilepticus [10]. In addition, treatment pathways, although having been shown to reduce the number of invasive investigations, to improve documentation, to provide more appropriate treatment and to shorten emergency department stay, are not widely used [11].

We searched PubMed for articles pertaining to status epilepticus published from January 2004 to December 2005. The review that follows comments on those areas of research that we found most clinically relevant.

Nontraditional status epilepticus

Although convulsive status epilepticus (CSE) is the most commonly recognized presentation of status epilepticus, much attention [12] has been paid to less typical forms of status epilepticus. As some of these entities are rare and often underrecognized, the means of correct diagnosis and treatment have been slow to evolve.

Nonconvulsive status epilepticus (NCSE) is one of the most frequently missed entities in the differential diagnosis of altered mental status. The presentation is primarily nonmotor, and the outcome is less grave than in CSE. Clinical manifestations vary, requiring a high index of suspicion. Presentations range from subtle changes from baseline behavior to psychotic or affective

Curr Opin Pediatr 18:239–244. © 2006 Lippincott Williams & Wilkins.

Division of Emergency Medicine, Children's National Medical Center, and George Washington University School of Medicine and Health Sciences, Washington, District of Columbia, USA

Correspondence to David M. Walker MD, Division of Emergency Medicine, Children's National Medical Center, 111 Michigan Avenue, NW Washington, DC 20010, USA

Tel: +1 202 884 4177; fax: +1 202 884 3573; e-mail: dmwalker@cnmc.org

Current Opinion in Pediatrics 2006, 18:239–244

Abbreviations

ABM acute bacterial meningitis
CSE convulsive status epilepticus
NCSE nonconvulsive status epilepticus

© 2006 Lippincott Williams & Wilkins
1040-8703

states, delirium or coma. NCSE is divided into two sub-categories: absence, which is a generalized process, and complex partial, primarily a focal process [13^{••}]. Management includes the early identification of causative and/or precipitating factors. Diagnosis should be confirmed by electroencephalography before initiating pharmacologic treatment. Ideally, the diagnosis of NCSE should be established by emergent electroencephalography with monitoring for the response to intravenous benzodiazepines [14].

In autonomic status epilepticus, patients present with autonomic dysfunction: protracted vomiting, retching and/or nausea. Other signs and symptoms are pallor, coughing, flushing, cyanosis, mydriasis, alterations in thermoregulation or cardiorespiratory status, incontinence and syncope. Again, a high index of suspicion is needed to include autonomic status epilepticus as part of a differential diagnosis [15].

Psychogenic status epilepticus or pseudoseizure status epilepticus resembles CSE but without any abnormalities on electroencephalography. This diagnosis accounts for 20% of intractable seizures disorders [16]. A psychiatric diagnosis, psychogenic status epilepticus fits within the larger category of conversion disorders. Its main morbidity is iatrogenic – complications from the pharmacologic treatment of misdiagnosed CSE and/or delayed psychiatric treatment [16].

Convulsive status epilepticus with fever

Seizures with fever are the most common type of seizure in childhood, and approximately 25% present as febrile CSE [17[•]]. The presence of status epilepticus may mask the usual signs and symptoms of meningitis or encephalitis, causing clinicians to overlook these life-threatening infections.

Chin *et al.* [18^{••}] showed that, of children presenting with febrile CSE, only two-thirds received intravenous antibiotics, and only one-third had cerebrospinal fluid sampling performed. They found that 17% had acute bacterial meningitis (ABM), and none of these had meningismus or rash. Kneen and Appleton [17[•]] pointed out that this 17% might be an underestimate because so few of the patients had cerebrospinal fluid sampling for ABM. Their commentary highlights the increased risk (15–18% compared with 1.2%) of ABM in the setting of febrile CSE compared with simple febrile seizures.

The clinician must have a high suspicion for ABM in the setting of CSE with fever. After the patient's condition has been stabilized, early treatment with broad-spectrum antibiotics is imperative. Treatment for herpes simplex virus should also be considered [17[•]].

Cerebrospinal fluid sampling for diagnostic confirmation and tailoring of therapy should be performed after stabilization if there are no contraindications.

Transmucosal pharmacologic therapy

Various authors [2,4,12^{••},19,20^{••},21,22[•]] have presented treatment protocols for status epilepticus that are widely practiced. In a typical protocol, prehospital treatment with rectal diazepam or paraldehyde (common in the United Kingdom) is first. Intravenous treatment with lorazepam or diazepam usually follows. Although lorazepam has been shown to be the initial drug of choice for adults [12^{••}], a study to confirm the same in children is currently ongoing within the Pediatric Emergency Care Applied Research Network [23]. Second-line intravenous options are phenytoin, fosphenytoin and phenobarbital. If status epilepticus continues after these agents have been given, it is considered refractory. Treatment of refractory status epilepticus generally takes place out of the acute setting of the emergency department.

The rapid control of seizures to prevent morbidity and mortality has resulted in the out-of-hospital administration of benzodiazepines by nonclinicians (for example, parents) and trained prehospital transport personnel [24^{••}]. Rectal diazepam is the current standard, and has been shown [25^{••},26] to be safe and effective in acute repetitive and prolonged seizures. Rectal administration may be difficult with wheelchair users and larger patients. It can also be socially unacceptable to administer in a public place. In addition, there is increasing concern among caregivers about placing themselves at risk of sexual abuse allegations [27,28]. Further, the absorption from the rectum and subsequent bioavailability are variable, and rectal diazepam accumulates in adipose tissue, increasing the potential for side effects without long-term seizure control [29^{••}].

Midazolam is a water-soluble benzodiazepine derivative that can also be delivered transmucosally (via the buccal or intranasal route). It acts rapidly and is less likely than diazepam to accumulate [30]. Transmucosal midazolam (using 5 mg/ml intravenous solution) may be as or more effective and easier to use than rectal diazepam. Both the buccal and intranasal routes of delivery are painless, do not require sterile technique and are immediately available in all patients. These routes also provide a large absorptive surface with considerable blood flow; direct absorption into the bloodstream avoids gastrointestinal destruction and hepatic first-pass metabolism. These methods can easily be used to treat a patient having a seizure when intravenous access is unavailable [31].

Harbord *et al.* [32] found that, in 54 seizure episodes occurring among 22 patients in residential and educational settings, seizures resolved in 89% of episodes among patients given intranasal midazolam. Ninety percent of caregivers reported no difficulty with administration, and 93% 'preferred' intranasal midazolam to rectal diazepam because it was less intrusive, gave greater privacy and was 'more suitable for use in the community'. Mahmoudian and Zadeh [30] compared intranasal midazolam with intravenous diazepam among 70 children presenting to an emergency department with seizures. Time to resolution was similar in both groups, and there was no difference in complication rate.

Baysun *et al.* [29**] found buccal midazolam to be as effective as rectal diazepam to stop seizures; the need for a second drug to control the seizures was the same for both. McIntyre *et al.* [33**], comparing buccal midazolam with rectal diazepam, found that midazolam led to a faster control of seizures, and fewer patients required second-line medications. Caregivers suggested that the buccal route was easier to use.

These studies suggest that, because of its efficacy, safety and ease of administration, intranasal and/or buccal midazolam may ultimately replace rectal diazepam as the primary therapy for status epilepticus inside and outside the emergency department, especially for patients in whom intravenous access is delayed or unobtainable. Wiznitzer [24**] notes that 'the intravenous formulations of midazolam (given buccally or intranasally) are relatively inexpensive compared with the rectal diazepam gel and can be treatment options in those areas of the world with limited health care resources'.

Areas still to be investigated are comparisons of buccal with intranasal midazolam to determine their relative efficacy, safety and time to cessation of seizures. Doses for pediatric administration also remain to be standardized.

Alternative drugs under study for status epilepticus

Owing to the side effects of current treatments (for example, respiratory depression and cardiac arrhythmias from benzodiazepines and phenytoin respectively), research continues to investigate safer alternatives with equal or better effectiveness in stopping status epilepticus.

Limdi *et al.* [34**] studied adults who received intravenous valproic acid for the treatment of status epilepticus and found that it ceased seizures in two-thirds of

patients. Peters and Pohlmann-Eden [35*] found that intravenous valproic acid controlled seizures in 77% of adults with status epilepticus without report of significant cardiorespiratory side effects. It remains to be determined whether the effectiveness and safety profile of valproic acid compare favorably with traditional first-line and second-line medications. Although promising, studies have been performed primarily in adults; thus, studies in pediatric patients are needed before valproic acid can be promoted as a safe and effective option in pediatric pathways for the treatment of status epilepticus.

Hindley *et al.* [36*] published a review of chloral hydrate as a therapy for acute or recurrent seizures. Chloral hydrate curtailed epileptic activity in 28 of 40 episodes of status epilepticus. The success rates reported in this small study should encourage further investigation into the effectiveness and safety of chloral hydrate in the treatment of status epilepticus.

One member of a new generation of antiepileptics, levetiracetam, has been used to treat status epilepticus, with promising results. Although intravenous formulations are not available, side effect profiles and effectiveness for a wide variety of seizure types make these new antiepileptics promising alternatives to current treatments for status epilepticus. Rossetti and Bromfield [37*] examined episodes of status epilepticus in adults to whom levetiracetam was administered. Twenty-three percent had their status epilepticus controlled shortly after levetiracetam administration. This study, although complicated by the coadministration of other anticonvulsant agents, suggests that, as intravenous formulations become available, levetiracetam, as well as other newer anticonvulsants, may be effective as the first-line or second-line treatment of status epilepticus, given their safety and wide effectiveness as oral preparations.

Role of electroencephalography in status epilepticus

Although the use of electroencephalography monitoring has not been shown [38*] to independently improve outcome in CSE, it has several uses in the acute diagnosis and management of status epilepticus, especially in the differentiation between true and psychogenic CSE. Electroencephalography can also be used to evaluate patients with a prolonged 'postictal state' following CSE. In one study of adults [39], 96 of 180 patients monitored after CSE had ictal discharges including non-convulsive seizures and NCSE.

Most cases of NCSE require electroencephalography for diagnosis. Absence status epilepticus usually has a char-

acteristic generalized 3 Hz frequency spike and wave pattern, which makes it one of the few types of NCSE in which electroencephalography is clearly helpful [39]. Electroencephalography can be used to rule out NCSE in patients with mental retardation, encephalopathy or major psychiatric illness, in whom there may be difficulty in identifying a change from the baseline neurologic status [40]. Electroencephalography also can help to differentiate among causes of obtundation (for example, continued NCSE after the pharmacologic treatment of CSE, drug-induced coma or encephalopathy).

Although necessary for diagnosis of NCSE, the use of electroencephalography in such circumstances remains problematic. First, diagnosis is difficult if the findings on electroencephalography are not highly rhythmic or epileptiform, and it may be difficult in these cases to discern any change in electroencephalography pattern after a trial of benzodiazepines [40]. Also, given the multiple forms of NCSE, there are no current consensus criteria on how electroencephalography patterning fits these seizure types [38*,39]. There is also ongoing debate over the significance of electroencephalography findings in patients who are obtunded or comatose, or have sustained acute head injury. Further research leading to consensus guidelines for the diagnosis of the various forms of NCSE with electroencephalography is needed if NCSE is to be correctly and promptly diagnosed.

Morbidity and mortality of status epilepticus

Owing to earlier studies showing that increasing seizure duration is a predictor of higher morbidity, the importance of rapidly terminating status epilepticus has been accepted. Other reported risk factors [3,41*] for poor outcome from status epilepticus have been age, etiology and the presence of pre-existing brain abnormalities. The recent literature contains disagreement over the cognitive, developmental and behavioral consequences of status epilepticus based on these and other risk factors [3].

In a retrospective study of 234 patients aged 1 month to 18 years, Maegaki *et al.* [42*] found that 15.4% suffered neurologic sequelae after status epilepticus. Risk factors included acute neurologic insults, progressive neurologic disease, prior neurologic disorder and seizure duration greater than 2 h. Mortality was 3.8%. Metsaranta *et al.* [43] reported on 279 seizure episodes lasting longer than 5 min among children less than 16 years of age. Unlike Maegaki *et al.*, they found no direct seizure-related mortality, and permanent neurologic sequelae were found in only 2.2% of patients. These were related to etiological factors rather than seizure duration. In a

retrospective review of 189 children, Kang *et al.* found neurologic sequelae in 33% of all children diagnosed with status epilepticus. Age, seizure duration and presence of fever had no effect on outcome. Risk factors for poor outcome were generalized seizure type, acute and remote history of injury, and a prior history of epilepsy. The reported [41*] mortality rate was 3% and was highest in the acute symptomatic subgroup. Among 25 children aged less than 15 years admitted with status epilepticus to an intensive care unit, Kwong *et al.* [44] reported that acute or remote symptomatic etiology, young age (less than 12 months), and duration of status epilepticus (longer than 60 min) were associated with adverse neurologic outcomes.

A review of this recent literature obviously demonstrates conflicting data about morbidity and mortality from an episode of status epilepticus. Although it is still generally accepted that longer seizure duration leads to increased difficulty in stopping seizure activity and increased risk of mortality, the risk of neurologic sequelae from status epilepticus remains unclear. One main obstacle is the inability to control for a host of variables including prehospital treatment, the drugs and doses used during treatment, the time from onset of the seizure to pharmacologic treatment, etiology, prior history of neurologic disorder, epilepsy or status epilepticus, presence of fever, age and other medical history. In addition, the recent literature deals with CSE. Neuronal injury from NCSE may also result in increased morbidity and mortality, although supporting evidence [45] is weaker owing to its underrecognition and evolving definition. Larger population-based studies with multivariable analysis are required in order to characterize the developmental, cognitive and behavioral outcomes of all types of status epilepticus in children.

Conclusions

A search of the most recent literature in the field of status epilepticus has led us to the following conclusions.

- (1) Although it is less recognized than CSE, NCSE and its various subtypes must be familiar to physicians treating patients with altered mental status, perplexing autonomic dysfunction or CSE without findings on electroencephalography.
- (2) ABM must be considered in the course of febrile CSE. Owing to its high incidence, antibiotics with or without antiviral treatment must be initiated immediately (with cerebrospinal fluid sampling performed after stabilization if contraindications no longer exist).
- (3) As transmucosal midazolam has been shown to be equally or more effective as rectal diazepam, it may

be more suitable as the preferred treatment for patients in the prehospital setting or for patients in whom intravenous access is delayed or unobtainable.

- (4) Early studies in adults show that intravenous valproic acid may be as effective in ceasing seizure activity as existing second-line medications, with a better side effect profile. Larger and pediatric-focused studies are needed before valproic acid should be included in standard protocols. Chloral hydrate and new-generation anticonvulsants also merit further investigation as alternatives to current treatments.
- (5) Although the role of electroencephalography is defined in certain aspects of the acute diagnosis and management of status epilepticus, consensus guidelines are needed in the interpretation of electroencephalography findings, especially in the arena of NCSE.
- (6) The long-term morbidity and mortality of status epilepticus in children is still undefined. The recent literature addressing this subject is conflicting, partly owing to differing methodologies, study sizes and definitions of status epilepticus and poor neurologic outcome. Large pediatric population studies taking into account multiple variables must be performed to understand the risk factors for poor neurologic outcome.

References and recommended reading

Papers of particular interest, published within the annual period of review, have been highlighted as:

- of special interest
- of outstanding interest

Additional references related to this topic can also be found in the Current World Literature section in this issue (pp. 338–339).

- 1 Chin RF, Verhulst L, Neville BG, *et al.* Inappropriate emergency management of status epilepticus in children contributes to need for intensive care. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75:1584–1588.
- 2 Riviello JJ Jr, Holmes GL. The treatment of status epilepticus. *Semin Pediatr Neurol* 2004; 11:129–138.
- 3 Scott RC. The acute management of seizures in childhood. *Hosp Med* 2004; 65:748–752.
- 4 Sanya EO. Status epilepticus – a review article. *Niger J Med* 2004; 13:89–97.
- 5 Chin RF, Neville BG, Scott RC. A systematic review of the epidemiology of status epilepticus. *Eur J Neurol* 2004; 11:800–810.
- 6 Penberthy LT, Towne A, Garnett LK, *et al.* Estimating the economic burden of status epilepticus to the health care system. *Seizure* 2005; 14:46–51.
- 7 Pellock JM, Marmarou A, DeLorenzo R. Time to treatment in prolonged seizure episodes. *Epilepsy Behav* 2004; 5:192–196.
- 8 Noe KH, Manno EM. Mechanisms underlying status epilepticus. *Drugs Today (Barc)* 2005; 41:257–266.
- An in-depth review of the pathophysiology of status epilepticus and how it relates to pharmacologic treatment.
- 9 Najam Y, McDonald DG, Keegan M, *et al.* Audit of the management of convulsive status epilepticus in children: the need for a uniform treatment strategy. *Ir Med J* 2004; 97:246–248.
- 10 Rona S, Rosenow F, Arnold S, *et al.* A semiological classification of status epilepticus. *Epileptic Disord* 2005; 7:5–12.
- 11 Armon K, MacFaul R, Hemingway P, *et al.* The impact of presenting problem based guidelines for children with medical problems in an accident and emergency department. *Arch Dis Child* 2004; 89:159–164.
- 12 Pang T, Hirsch LJ. Treatment of convulsive and nonconvulsive status epilepticus. *Curr Treat Options Neurol* 2005; 7:247–259.
- A comprehensive overview of the pharmacologic treatment of status epilepticus. Particular emphasis is placed on dosing, contraindications, drug interactions, side effects and special points on all medications typically included in clinical pathways for status epilepticus, as well as emerging therapies. Although mainly addressing adult status epilepticus, they do offer a small discussion of pediatric status epilepticus. An annotated bibliography is included.
- 13 Riggio S. Nonconvulsive status epilepticus: clinical features and diagnostic challenges. *Psychiatr Clin North Am* 2005; 28:653–664.
- A comprehensive review of NCSE including definitions, epidemiology, clinical characteristics, diagnosis, prognosis and treatment. A differentiation between absence and complex partial status epilepticus and several case studies are included.
- 14 Fernandez-Torre JL. Overuse of the term 'nonconvulsive status epilepticus'. *Clin EEG Neurosci* 2004; 35:V.
- 15 Panayiotopoulos CP. Autonomic seizures and autonomic status epilepticus peculiar to childhood: diagnosis and management. *Epilepsy Behav* 2004; 5:286–295.
- 16 Papavasiliou A, Vassilaki N, Paraskevoulakos E, *et al.* Psychogenic status epilepticus in children. *Epilepsy Behav* 2004; 5:539–546.
- 17 Kneen R, Appleton R. Status epilepticus with fever: how common is meningitis? *Arch Dis Child* 2005; 90:3–4.
- A commentary on the study by Chin *et al.* [18] regarding meningitis and febrile CSE. They raise issues of corticosteroid treatment and the need to determine the prevalence of herpes simplex virus among children with febrile CSE so that empiric therapy with acyclovir can be addressed.
- 18 Chin RF, Neville BG, Scott RC. Meningitis is a common cause of convulsive status epilepticus with fever. *Arch Dis Child* 2005; 90:66–69.
- A study of children presenting with CSE with fever, this article reports incidence of ABM to be 15–18%, much higher than with self-limited febrile seizures. The authors recommend immediate antibiotics and delayed lumbar puncture, when there are no contraindications, to check for the presence of biochemical markers of ABM.
- 19 Habib DM, Cochran JB, Webb SA. Emergency management of status epilepticus in children. *J S C Med Assoc* 2004; 100:347–351.
- 20 Lowenstein DH. Treatment options for status epilepticus. *Curr Opin Pharmacol* 2005; 5:334–339.
- A comprehensive discussion of pharmacologic options for status epilepticus, including current debates and new thoughts in this area.
- 21 Marik PE, Varon J. The management of status epilepticus. *Chest* 2004; 126:582–591.
- 22 Walker M. Status epilepticus: an evidence based guide. *BMJ* 2005; 331:673–677.
- A comprehensive review of the treatment of status epilepticus in adults. Walker focuses mainly on medication treatment, providing up-to-date data on effectiveness and comparison studies of the uses of diazepam, lorazepam, midazolam, phenytoin and phenobarbital.
- 23 Pediatric Emergency Care Applied Research Network. The Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN): rationale, development, and first steps. *Acad Emerg Med* 2003; 10:661–668.
- 24 Wiznitzer M. Buccal midazolam for seizures. *Lancet* 2005; 366:182–183.
- A description of the importance of emerging alternatives to rectal diazepam. Wiznitzer also suggests areas for more study with transmucosal benzodiazepines.
- 25 Eriksson K, Kalviainen R. Pharmacologic management of convulsive status epilepticus in childhood. *Expert Rev Neurother* 2005; 5:777–783.
- An overview of the pharmacologic management of CSE in children. The authors specifically discuss time to treatment, first-line, second-line and third-line treatments.
- 26 Pellock JM. Safety of Diastat, a rectal gel formulation of diazepam for acute seizure treatment. *Drug Saf* 2004; 27:383–392.
- 27 Wilson MT, Macleod S, O'Regan ME. Nasal/buccal midazolam use in the community. *Arch Dis Child* 2004; 89:50–51.
- 28 Scott RC. Buccal midazolam as rescue therapy for acute seizures. *Lancet Neurol* 2005; 4:592–593.

- 29 Baysun S, Aydin OF, Atmaca E, Gurer YK. A comparison of buccal midazolam and rectal diazepam for the acute treatment of seizures. *Clin Pediatr (Phila)* 2005; 44:771–776.
A comparison of the effectiveness and side effects of buccal midazolam with those of rectal diazepam in acute seizures in 43 children. Buccal midazolam was found to be as safe and effective as rectal diazepam.
- 30 Mahmoudian T, Zadeh MM. Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating acute seizures in children. *Epilepsy Behav* 2004; 5:253–255.
- 31 Wolfe TR, Bernstone T. Intranasal drug delivery: an alternative to intravenous administration in selected emergency cases. *J Emerg Nurs* 2004; 30:141–147.
- 32 Harbord MG, Kyrkou NE, Kyrkou MR, *et al.* Use of intranasal midazolam to treat acute seizures in paediatric community settings. *J Paediatr Child Health* 2004; 40:556–558.
- 33 McIntyre J, Robertson S, Norris E, *et al.* Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366:205–210.
A multicenter, randomized controlled trial involving 219 episodes of seizure in children. Buccal midazolam was found to be more effective than rectal diazepam for children presenting with acute seizures and was not associated with an increased incidence of respiratory depression.
- 34 Limdi NA, Shimpi AV, Faught E, *et al.* Efficacy of rapid IV administration of valproic acid for status epilepticus. *Neurology* 2005; 64:353–355.
A review of the effectiveness and side effects of valproic acid used in adults with refractory status epilepticus, allergies to the usual antiepileptic agents and myoclonic status epilepticus. Intravenous infusion was well tolerated. The authors raise questions about the efficacy of valproic acid compared with traditional epileptic agents, whether or not the timing of valproic acid in the sequence of drug treatment affects its utility, whether the effectiveness of valproic acid depends on the type of status epilepticus and whether or not its safety profile is superior or similar to that of other antiepileptics.
- 35 Peters CN, Pohlmann-Eden B. Intravenous valproate as an innovative therapy in seizure emergency situations including status epilepticus – experience in 102 adult patients. *Seizure* 2005; 14:164–169.
An examination of the use of intravenous valproic acid in 102 adult patients with status epilepticus. Owing to efficient seizure control and a low incidence of side effects, the authors suggest valproic acid as a reasonable alternative to the traditional medications used to treat status epilepticus.
- 36 Hindley D, Hubber R, Martland T, *et al.* Audit of the use of chloral hydrate as an acute treatment for childhood seizures. *Dev Med Child Neurol* 2005; 47:212–213.
A discussion of the use of a low dose of chloral hydrate as a first-line and/or second-line agent to control seizures in patients with known seizure patterns. The authors also raise the question of the larger role of chloral hydrate to treat general status epilepticus.
- 37 Rossetti AO, Bromfield EB. Levetiracetam in the treatment of status epilepticus in adults: a study of 13 episodes. *Eur Neurol* 2005; 54:34–38.
A description of the use of levetiracetam in the treatment of 13 episodes of status epilepticus in adults. Although levetiracetam is available only as an oral preparation, the authors make an argument for why this drug and other newer-generation medications should be investigated for future use as treatment for status epilepticus, especially as intravenous preparations become available.
- 38 Smith SJ. EEG in the diagnosis, classification, and management of patients with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76 (Suppl 2):ii2–ii7.
Although this article is more directed toward neurologists, there is an interesting discussion at the end reviewing the role of electroencephalography in diagnosis and management in acute and refractory status epilepticus.
- 39 Brenner RP. EEG in convulsive and nonconvulsive status epilepticus. *J Clin Neurophysiol* 2004; 21:319–331.
- 40 Murthy JM, Naryanan TJ. Continuous EEG monitoring in the evaluation of non-convulsive seizures and status epilepticus. *Neurol India* 2004; 52:430–435.
- 41 Kang du C, Lee YM, Lee J, *et al.* Prognostic factors of status epilepticus in children. *Yonsei Med J* 2005; 46:27–33.
These authors followed 189 children presenting with status epilepticus for a mean of 17 months. They analyzed the relationship between neurologic sequelae and risk factors such as type of status epilepticus, age, etiology of status epilepticus, seizure duration and presence or absence of fever. Etiology and seizure type were shown to dictate higher morbidity. Age, seizure duration and fever had no effect on outcome.
- 42 Maegaki Y, Kurozawa Y, Hanaki K, Ohno K. Risk factors for fatality and neurological sequelae after status epilepticus in children. *Neuropediatrics* 2005; 36:186–192.
This study followed children aged 1 month to 18 years presenting with status epilepticus. The investigators looked at gender, age, etiology, temperature, asthmatic attack, past history of seizures, predisposing neurological insult, duration of status epilepticus, CSE compared with NCSE and the use of theophylline as variables. They determined that seizure duration, acute neurologic insult, progressive neurologic disease and asthmatic attack during status epilepticus were associated with poor outcome.
- 43 Metsaranta P, Koivikko M, Peltola J, Eriksson K. Outcome after prolonged convulsive seizures in 186 children: low morbidity, no mortality. *Dev Med Child Neurol* 2004; 46:4–8.
- 44 Kwong KL, Chang K, Lam SY. Features predicting adverse outcomes of status epilepticus in childhood. *Hong Kong Med J* 2004; 10:156–159.
- 45 Varelas PN, Hachein-Bey L, Hether T, *et al.* Emergent electroencephalogram in the intensive care unit: indications and diagnostic yield. *Clin EEG Neurosci* 2004; 35:173–180.

The Treatment of Status Epilepticus

James J. Riviello, Jr. and Gregory L. Holmes

Status epilepticus (SE) is a life-threatening emergency that requires prompt treatment, including basic neuroresuscitation principles (the ABCs), antiepileptic drugs to stop the seizure, and identification of etiology. Symptomatic SE is more common in younger children. Treating the precipitating cause may prevent ongoing neurologic injury and facilitates seizure control. A systematic treatment regimen, planned in advance, is needed, including one for refractory status epilepticus (RSE). Here we emphasize definitions, clinical and electroencephalography stages, early treatment, special circumstances that may require immediate seizure control, and treatment of RSE. Because much clinical research in SE has been done in adults, we indicate the patient population studied.

© 2004 Elsevier Inc. All rights reserved.

STATUS EPILEPTICUS (SE) is defined as more than 30 minutes of either continuous seizure activity or two or more sequential seizures without full recovery of consciousness.¹ However, treatment is initiated before this absolute time. Lowenstein et al² proposed an “operational definition” for generalized convulsive SE in adults and older children (age >5 years) of 5 minutes or more of either a continuous seizure, or two or more discrete seizures between which there is incomplete recovery of consciousness. The adult San Francisco Pre-Hospital Treatment (SFPHT) study subsequently used 5 minutes.³ Holmes⁴ reported that the mean duration of partial seizures in children was 97 seconds. Shinnar et al,⁵ in a study of seizure duration in children with new-onset seizures, reported a bimodal distribution to the seizure duration: 3.6 minutes in one group (76% cases) versus 31 minutes (24%) in the other. If the seizure duration was 5 to 10 minutes, it was unlikely to stop spontaneously.

Experimental models demonstrate decreased treatment efficacy when antiepileptic drugs (AEDs) are given later,⁶ inhibitory γ -aminobutyric acid (GABA)-A receptors are lost over time in focal SE,⁷ and a functional change in GABA-A receptors occurs.⁸ These explain the decreased benzodiazepine response^{8,9} also seen in young animals.¹⁰ In adult studies, only a 5.3% response occurred to the third AED used in the Veteran's Administration Cooperative Study.¹¹ However, in this study, the mean duration of SE was 2.8 hours at the time of enrollment for the overt cases. The response rate was higher in the Columbia study of refractory SE when the third AED was given earlier,¹² and the SFPHT study even showed a response to low-dose (2 mg) lorazepam.³

Neonates are excluded from SE studies, because they do not typically have generalized tonic-clonic (GTC) seizures or continuous seizure activity, but

do have frequent seizures without recovery of consciousness. The clinical and electrographic criteria for neonatal SE (NSE) are evolving. Monod¹³ and Mora¹⁴ used repetitive clinical or subclinical seizures with an abnormal interictal neurologic state. Scher et al¹⁵ defined NSE as continuous seizure activity for at least 30 minutes or recurrent seizures for $\geq 50\%$ of the recording time (1 to 3 hours). Ortibus et al¹⁶ used a total seizure duration of >30 minutes or the sum of seizure duration and periodic discharges >50% of the recording time.

Two studies support the concept that NSE is different. From the Richmond study, Morton et al¹⁷ assessed the maturational changes occurring in the electroencephalograms (EEGs) of SE through the first 6 months. The EEGs in NSE showed brief, partial, serial seizures with multiple foci; 3.4 foci per EEG, with 22.6 seizures per hour, with each seizure lasting 94.5 seconds. In the 1- to 6-month group, children older than 2 months were capable of having prolonged seizures, partial seizures typically had a single focus, and secondary generalization did occur. Between 1 and 2 months of age, 9 of 12 had only brief, focal, intermittent seizures (of 10 seconds to 5 minutes duration) and 3 of 9 had 2 or more independent seizure foci with independent simultaneous seizures. This study suggests that 2 months may be the age that differentiates NSE from SE in older children. Mikati et al¹⁸

From the Division of Epilepsy and Clinical Neurophysiology, Critical Care Neurology Service, Department of Neurology, Children's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA and Section of Neurology, Dartmouth-Hitchcock Medical Center, Dartmouth Medical School, Hanover, NH.

Address reprint requests to James J. Riviello, Jr., MD, Clinical Neurophysiology Laboratory, Children's Hospital, Hunnewell 2, 300 Longwood Avenue, Boston, MA 02115.

© 2004 Elsevier Inc. All rights reserved.

1071-9091/04/1102-0000\$30.00/0

doi:10.1016/j.spen.2004.03.011

Table 1. Clinical Stages of Status Epilepticus

Clinical stages:
Premonitory
Incipient
Early
Special circumstances
Transition
Late (established)
Refractory
Postictal

(Modified with permission.²³)

studied the stages of SE, as defined by Treiman et al,¹⁹ in the developing brain, comparing stages in either postnatal (P) day 15 or 35 rats. (The P15 group is similar to the postnatal human, and the P35 group is similar to the prepubescent human.) Although all five stages occurred in the P15 group, the behavioral manifestations did not segregate into distinct stages, and an individual animal was less likely to progress through every stage.

CLASSIFICATION

SE is classified by seizure type based on location of onset (partial [focal] or generalized) and etiology. A modified system is based on semiology: convulsive SE (GTC)(GCSE), nonconvulsive SE (NCSE) (absence or complex partial), or simple partial (focal) SE.¹⁹

NCSE may occur with both generalized (absence) and focal (partial complex) seizures. Etiologies include acute symptomatic, remote symptomatic, remote symptomatic with acute precipitant, progressive encephalopathy, cryptogenic, idiopathic, and febrile SE.²⁰ GCSE may have subtle manifestations, with only minimal motor movements, but involves a marked impairment of consciousness and bilateral EEG discharges.²¹ Subtle GCSE almost always follows prolonged convulsive SE or unsuccessful treatment. Pseudo-SE can occur in children.²²

STAGES OF STATUS EPILEPTICUS

Both clinical and EEG stages have been identified in SE, with time durations assigned to the clinical stages.²³ The clinical stages are premonitory (prodromal); incipient (0 to 5 minutes); early stage (5 to 30 minutes); the transition stage, from the early to the late, or established, stage (30 to 60 minutes); refractory stage (>60 to 90 minutes); and postictal stage (Table 1).¹⁰ The premonitory

Table 2. Special Circumstances, Early Stage

Postoperative patients, especially with cardiac surgery and neurosurgery
Head trauma, brain tumor; increased intracranial pressure
CNS infections (especially meningitis or encephalitis)
Organ failure, especially hepatic, or multisystem failure
Hyperthermia; malignant hyperthermia; hyperthyroidism
Metabolic disorders prone to develop increased intracranial pressure: diabetic ketoacidosis, organic acid disorders

stage involves confusion, myoclonus, or increasing seizure frequency. The incipient stage refers to the first 5 minutes of the seizure; any seizure may be “incipient” SE, if it does not stop spontaneously. The early stage evolves from the incipient stage, when there is continuous seizure activity, and the refractory stage may manifest as NCSE or “subtle” GCSE. If a premonitory stage is evident, then treatment should be initiated. We have identified conditions in which immediate seizure control is needed, and refer to these as the “special circumstances” of the early stage (Table 2).²⁴ SE should not be called “refractory” if therapy has been inadequate.

EEG stages correlate with clinical stages; these EEG stages may have a predictable sequence: (1) discrete seizures with interictal slowing, (2) waxing and waning of ictal discharges, (3) continuous ictal discharges, (4) continuous ictal discharges punctuated by flat periods, and (5) periodic epileptiform discharges (PEDS) on a flat background (Table 3).²⁵ AED treatment controls seizure activity better when given in early stages than in later stages.²⁵ However, not every episode passes through each stage.²⁶

PATHOPHYSIOLOGY AND SEIZURE-INDUCED INJURY ASSOCIATED WITH SE

Determining the outcome of SE in humans is very difficult because many factors contribute: etiology, age at onset, seizure type, frequency, duration, and AEDs. Because these variables may be

Table 3. EEG Stages of SE

Discrete seizures with interictal slowing
Merging seizures
Continuous ictal discharges
Continuous ictal discharges punctuated by flat periods
Periodic epileptiform discharges (PEDS)

Reprinted with permission.²⁵

controlled in animal research, basic animal investigations have been instrumental in increasing our understanding of the physiological and pathological consequences of SE.

Age is a critical variable in outcome. Thus special attention is given to age-related differences in seizure-induced neuronal injury.²⁷

Although seizures can induce changes in multiple brain regions, the hippocampus has been particularly well studied, because this region is the most vulnerable to seizure-induced injury. Although a wide range of neuropsychological deficits may follow status epilepticus, memory deficits comprise one of the most disturbing problems. Given the known role of the hippocampus in certain forms of memory, it is not surprising that the structural deficiencies caused by seizures are accompanied by deficits in learning and memory. In rodents, both hippocampal lesions and experimental epilepsy reduce performance in a variety of cognitive tasks. In adult animals, SE causes a neuronal loss in hippocampal fields CA1 and CA3, the dentate granule cell layer, and the dentate hilus, as well as the sprouting of mossy fibers.²⁸ Cell damage is caused by excessive excitatory neurotransmitter release, which activates *N*-methyl-D-aspartate receptors and voltage-activated calcium channels, allowing calcium to enter the cell. Calcium and other ionic changes result in a cascade of biochemical changes that eventually lead to cell death.²⁹ A high level of intracellular calcium leads to generation of reactive oxygen species via activation of nitric oxide synthase, uncouples oxidative phosphorylation in mitochondria, and activates a wide range of enzymes, including lipases, proteases, endonucleases, and other catabolic enzymes that collectively have adverse consequences for cell function.³⁰

Although the threshold for seizure generation is lower in immature brain than in adult brains, developing neurons are less vulnerable, in terms of neuronal damage and cell loss, than adult neurons to a wide variety of pathological insults. For example, immature hippocampal neurons will continue to respond to synaptic stimuli in a fully anoxic environment for longer durations than adult hippocampal neurons; likewise, longer anoxic episodes are required to irreversibly destroy the circuit in young animals.³¹ Young animals are less vulnerable to cell loss after a prolonged seizure than are mature animals.^{30,32} Likewise, sprouting

of mossy fibers is less prominent after prolonged seizures in young animals than after seizures of similar duration in older animals.³³

The immature brain appears to be more resistant to the toxic effects of glutamate than the mature brain.^{34,35} Marks et al³⁵ found that the degree of Ca^{2+} entry into the hippocampal subfield CA1 and subsequent damage was directly related to age. In P1-3 neurons, glutamate increased intracellular Ca^{2+} only minimally, whereas in P21-25 neurons, glutamate resulted in marked increases in intracellular Ca^{2+} and caused severe swelling of cells and retraction of dendrites into the soma of the neurons. This relative resistance is thought to be due to the smaller density of active synapses, lower energy consumption, and the general relative immaturity of biochemical cascades that lead to cell death after insults.

Lothman³⁶ outlined systemic and brain metabolism alterations occurring in prolonged SE: hypoxemia, hypercarbia, hypotension, and hyperthermia with resulting decreased brain oxygen tension, mismatch between the sustained increase in oxygen and glucose utilization and a drop in CBF, and depletion of brain glucose and oxygen levels. Systemic and metabolic changes occur early, with increases in blood pressure, lactate levels, and glucose levels and the development of acidosis. Both respiratory and metabolic acidosis occur, although respiratory acidosis is more common.³⁷ Brain parenchymal oxygenation, lactate levels, glucose levels, and oxygen utilization stay stable, CBF increases, but cerebral glucose utilization decreases slightly. In later stages, blood pressure may be normal or slightly decreased, glucose may decrease, and hyperthermia and respiratory compromise may occur, leading to hypoxia and hypercarbia. Brain parenchymal oxygenation, cerebral blood flow, and brain glucose decreases all contribute to an energy mismatch.³⁶

ETIOLOGY AND PROGNOSIS

Mortality from SE ranges from 3% to 11%.^{38,39} Etiology is a very important determinant of both mortality and morbidity, and a precipitating cause must be identified and treated. In the Richmond study,⁴⁰ fever or infection was the most common cause in children (35.7%), followed by a recent medication change in 20% (Table 4). Idiopathic SE is rare during the first several months but becomes more common after 6 months. Symptomatic SE

Table 4. Etiology of Status Epilepticus in Children (< 16 Years)

Etiology (%)	
Cerebrovascular	3.3
Medication change	19.8
Anoxia	5.3
EtOH/drug related	2.4
Metabolic	8.2
Unknown	9.3
Fever/infection	35.7
Trauma	3.5
Tumor	0.7
CNS infection	4.8
Congenital	7.0

From the Richmond Study.⁴⁰

has a maximum frequency in the very young, occurs less frequently after age 1 year, and has higher morbidity and mortality.⁴¹ Maytal et al³⁹ reported a favorable outcome with febrile SE (a subtype of idiopathic SE). Outcome was related to seizure duration only in the symptomatic group, sequelae were more likely in younger children, and the overall mortality was 4%, occurring only in those with acute symptomatic or progressive symptomatic etiologies.³⁹ The Richmond study had a mortality of 6%, and when stratified by age, the first-year mortality was 17.8%; mortality was 24% in the first 6 months, compared with 9% in those age 6 to 12 months. The difference was related to a higher incidence of symptomatic SE in the youngest.⁴² For morbidity, Barnard and Wirrell⁴³ reported subsequent developmental deterioration in 34% of 40 children who had a seizure duration of 30 to 720 minutes. In an adult study of GCSE that analyzed treatment,⁴⁴ prognosis was related to etiology, duration >4 hours, associated medical complications, and improper care, defined as the wrong AED dose or route, an unnecessary treatment delay, no mechanical ventilation despite respiratory insufficiency or medical complications, or neuromuscular paralysis without EEG monitoring.

EVALUATION

Initial management starts with the ABCs (Table 5). Diagnostic studies are selected according to the history, examination, and age. Glucose level should be promptly determined. Although a complete blood count may be useful, it should be noted that leukocytosis may occur from SE itself. Elec-

trolyte determinations may be helpful, especially if there has been preceding vomiting and diarrhea. Meningitis must be considered in all febrile seizures, with lumbar puncture (LP) done depending on the clinical situation. If there is concern for increased intracranial pressure or a structural lesion, LP may be deferred until neuroimaging is done. However, it is recommended that if LP is delayed, antibiotics should be administered. This may affect the culture, but not the cellular response. However, cerebrospinal fluid (CSF) pleocytosis may occur from SE alone, with one study reporting up to 28 white blood cells/mm³ in idiopathic SE.⁴⁵ In a study of 51 children, therapeutic AED levels were seen in only 66%,⁴⁶ but whether this was causative remains speculative. Intoxication, such as with Isoniazid, associated with acidosis, is treated with pyridoxine (vitamin B₆).⁴⁷ Fatal SE has occurred with flumazenil, so it should be used with caution in patients with a history of seizures, benzodiazepine use, or a mixed overdose.⁴⁸ Emergent neuroimaging after stabilization is required for new-onset SE, especially when there is no obvious cause, no previous history of epilepsy, or in a patient with epilepsy that remains refractory. In new-onset afebrile seizures, a higher incidence of abnormal imaging studies⁴⁹ was seen in younger children and those with new focal deficits, persistent altered mental status with or without intoxication, fever, recent trauma, persistent headache, cancer, anticoagulation, or AIDS. Although magnetic resonance imaging is more

Table 5. Initial Management of the Incipient Stage

What to do first: The ABCs:
• Stabilize and Maintain the airway
• Establish breathing (ie, ventilation)
• Maintain the circulation.
Monitor vital signs: pulse, pulse oximetry, respiratory rate, blood pressure, temperature.
Maintain Oxygenation
Position head to prevent/relieve airway obstruction.
Early intubation to protect airway, provide adequate oxygenation and ventilation.
Establish intravenous access:
Initial Serum Studies
• Serum glucose (dextrostix, glucometer)
• CBC, differential
• Chemistries: electrolytes, blood urea nitrogen, creatine, calcium, phosphate, magnesium
• AED levels, if applicable
• Toxicology studies.

sensitive, it is not readily available emergently; computed tomography scan is adequate for life-threatening conditions.

An immediate EEG is not needed for overt GCSE. Indications for emergency EEG include unexplained altered awareness (to exclude NCSE), neuromuscular paralysis for SE, high-dose suppressive therapy for refractory SE (RSE), and no improvement or return to baseline mental status after controlling overt convulsive movements (to exclude NCSE).⁵⁰ NCSE may occur in 14% of patients treated for GCSE,⁵¹ and NCSE was detected in 8% of all comatose patients.⁵² EEG is also helpful when the diagnosis is in doubt, especially for pseudoseizures.⁵³

TREATMENT

Brain compensatory mechanisms initially prevent neuronal injury during a seizure, and therapy hopefully should control seizure activity before neuronal injury occurs. Irreversible damage occurs after the transition stage; in the “typical” seizure, this occurs between 30 and 60 minutes in experimental SE and between 30 and 45 minutes in humans,³⁶ despite adequate oxygenation and ventilation. However, this transition stage is not fixed and may vary among patients, depending on the circumstances. For example, certain critically ill patients may have already compromised compensatory mechanisms and may not be able to withstand any seizure, with incipient and transition stages occurring almost simultaneously. A de novo adult inpatient SE study reported a higher morbidity and mortality, suggesting that those with an underlying illness are compromised and at a higher risk.⁵⁴

Treatment guidelines emphasizing what to do during the first 20 to 30 minutes assume that these compensatory mechanisms remain intact during incipient and early SE stages. However, brain compensation requires maintenance of adequate airway, breathing, circulation, and cerebral blood flow, and there are situations in which compensatory mechanisms may be compromised. A good example is a seizure in a patient with a brain tumor and increased intracranial pressure; the initial hypertension that accompanies a seizure may be beneficial, promoting cerebral blood flow, but in this specific case it could lead to herniation. These are what we have called the “special circumstances” of the early stage.

Table 6. First-Line AEDs

AED	Dose	Rate	Maximum
Lorazepam	0.1 mg/kg	2 mg/min	4-5 mg*
Diazepam	0.2 mg/kg	5 mg/min	8-10 mg*
Fosphenytoin	20 mg PE/kg	Up to 3 mg PE/kg/min	150 mg/min (adult)
Phenytoin	20 mg/kg	Up to 1 mg/ kg/min	50 mg/min (adult) 25 mg/min (child) 20 mg/min (elderly)
Phenobarbital	20 mg/kg	1 mg/kg/ min	100 mg/min (adult) 30 mg/min (child)

*These maximum doses are guidelines only. There is no maximum dose, if one is prepared to maintain the ABCs.

What to do First: The ABCs

- A: Stabilize and maintain the airway.
- B: Establish breathing (ie, ventilation).
- C: Maintain the circulation.

Once the ABCs are stable, monitor the vital signs: pulse, pulse oximetry, respiratory rate, blood pressure, and temperature.

Subsequent Treatment

Phenobarbital, phenytoin, and the benzodiazepines, diazepam and lorazepam have been used for first-line therapy for SE (Table 6). The Veteran’s Administration Cooperative Study (in adults) compared efficacy for various first-line agents: either lorazepam (0.1 mg/kg), phenobarbital (15 mg/kg), or diazepam (0.15 mg/kg) plus phenytoin (18 mg/kg) versus phenytoin alone (18 mg/kg), with successful treatment defined as control of seizure activity within 20 minutes. Treatment efficacy was similar with lorazepam (65%), phenobarbital (58%), and diazepam plus phenytoin (56%), whereas phenytoin alone had a lower efficacy (44%). This may be related to a 4.7-minute infusion time with lorazepam versus 33 minutes with phenytoin alone.¹¹

Standard treatment guidelines improve the quality of emergency care,⁵⁵ although in a UK survey only 12% used a specific protocol.⁵⁶ In this UK study, three centers implemented a four-step guideline (Table 7).⁵⁷ The initial treatment sequence specified in the Children’s Hospital Boston Code Team Manual is included (Table 8).⁵⁸ We recommend fosphenytoin over phenytoin because of the

Table 7. Guidelines for Treating SE From the Status Epilepticus Working Party

1. LZP, 0.1 mg/kg IV, or if no IV access, rectal DZP, 0.5 mg/kg; after 10 minutes
2. LZP, 0.1 mg/kg; after 10 minutes
3. PHT, 18 mg/kg, or if on PHT, Pb, 20 mg/kg and paraldehyde, 0.4 mL/kg; after 20 minutes consider pyridoxine for a child under age 3 years
4. Thiopentone, 4 mg/kg, IV

LZP = lorazepam; DZP = diazepam; PHT = phenytoin; IV = intravenous. Modified with permission.⁵⁷

cardiovascular side effects (hypotension) and the concern for soft tissue injury, such as the “purple glove” syndrome.⁵⁹

Timelines in the guidelines are based on times calculated from the seizure onset but assume intact brain compensatory mechanisms. Maximum infusion rates for intravenous AEDs are a concern in special circumstances, when seizure control needs to be immediate. For example, with a maximum fosphenytoin infusion time of 150 mg/minute, for a 50-kg child the infusion time is approximately 7 minutes. In this situation, lorazepam is given first, but if seizures do not stop within at most 5 to 10 minutes, an intravenous agent such as thiopental, propofol, or pentobarbital is given to immediately stop the seizure. With hemodynamic instability, ketamine may be considered, or hypotension may be treated with pressor agents. Propofol may be rapidly effective as an acute bolus, but caution is needed when using it for prolonged infusions or at higher infusion rates.⁶⁰ Intubation protects and maintains the airway.

Two centers have reported the results of their treatment protocols. Eriksson and Koivikko⁶¹ reported an overall response rate of 99% to diazepam, repeat intravenous AEDs, or thiopental. Garr et al⁶² reported a 94% response to diazepam, followed by phenytoin and paraldehyde, and an 85% response to a single dose of diazepam (rectal in 41 patients and intravenous in 28). Repeat benzodiazepine doses are used in many guidelines, but repeat diazepam administration controlled seizures in only an additional 2 children. Seizures stopped in 5 of 10 children who received combined paraldehyde and phenytoin; 9 (11%) required treatment in the intensive care unit, 5 for persistent seizures and 4 for respiratory depression.

The treatment of neonatal seizures is discussed in the article on neonatal neurology elsewhere in

this issue. Phenobarbital is used first, at a dose of 20 mg/kg; if seizures persist, then an additional 5 to 10 mg/kg is given, aiming for a total dose of 40 mg/kg. If seizures still persist, then fosphenytoin 20 mg/kg or lorazepam 0.05 to 0.1 mg/kg is given. If the patient remains refractory, either additional doses of lorazepam or a lorazepam infusion is administered.

Treatment of Refractory Status Epilepticus

RSE occurs when seizures persist despite appropriate treatment. By this time, the airway should be protected, ventilation controlled with intubation, the circulation maintained, and transfer to the critical care unit done or in progress. Mortality in children with RSE ranges from 16% to 43.5%.^{20,63,64} A meta-analysis of RSE by Gilbert et al⁶³ identified 111 children treated with either intravenous or inhalational anesthesia and found an overall mortality of 16%, whereas a single series by Kim et al⁶⁴ found a mortality rate of 43.5% in 23 children. Our data in children demonstrate that etiology is important for prognosis.²⁰ If convulsive activity has stopped but mental status does not improve, then NCSE must be excluded by either an EEG, if available, or empiric treatment.

If SE persists for >30 minutes, high-dose suppressive therapy (HDST) with intravenous anesthetic agents (Table 9) should be given.⁶⁵ Pentobarbital has been the most widely used agent, given at 2 to 10 mg/kg followed by a continuous infusion. Midazolam has a shorter half-life and produces less sedation. High-dose phenobarbital produces less cardiovascular depression than pen-

Table 8. Initial AED Treatment Sequence for SE from the Children's Hospital Boston Code Team Manual

5 minutes:	Lorazepam, 0.1 mg/kg (usual maximum dose 4 mg/dose); if no IV access, diazepam, 0.5 mg/kg/dose (maximum 20 mg/dose) per rectum
10-15 minutes:	Lorazepam, 0.1 mg/kg/dose and start fosphenytoin, 20 mg PE/kg/dose If fosphenytoin is not available, use phenytoin 20 mg/kg
15-20 minutes:	If seizures persist, phenobarbital 20 mg/kg dose
20-30 minutes:	If seizures persist, fosphenytoin, 10 mg PE/kg
Consider pyridoxine (Vitamin B ₆) for infants and children, especially with underlying epilepsy.	

Modified with permission.⁵⁸

Table 9. Agents Used to Treat RSE

Pentobarbital	2-10 mg/kg IV load, followed by 0.5-1 mg/kg/hr
Midazolam	0.2 mg/kg IV followed by 0.02-0.4 mg/kg/hr
Thiopental	5 mg/kg, followed by 5 mg/kg/hr
Propofol	1-2 mg/kg IV over 5 minutes, followed by 2-3 mg/kg/hr (50 µg/kg/min)
Phenobarbital	Serum levels > 70 µg/ml
Diazepam	0.01-0.3 mg/kg/hr
Isoflourane	Variable MAC

MAC = mean alveolar concentration.

tobarbital⁶⁶ but has a longer half-life. High-dose diazepam has also been used. Singhi et al⁶⁷ reported equal efficacy of childhood RSE to both continuous diazepam and midazolam infusions, but a higher seizure recurrence with midazolam.⁶⁸

Other agents include lorazepam, thiopental, lidocaine, and inhalation anesthetics, including isoflurane and propofol. Lidocaine may produce a paradoxical response. Propofol has two main advantages, a rapid onset and a short duration of action. One adult study of propofol and pentobarbital showed equal efficacy, but propofol controlled SE in 2.6 minutes, versus 123 minutes for pentobarbital.⁶⁹ In children, prolonged use of propofol may cause metabolic acidosis, called the propofol infusion syndrome.⁷⁰ In an adult study of midazolam and propofol, efficacy was similar, but mortality was 57% with propofol versus only 17% with midazolam.⁷¹ Propofol should therefore be used with caution, especially in children, ideally for a short time only, and the infusion rate should not exceed 67 µg/kg/minute. Immediate control can be achieved and then another agent used, if long-term suppression is required. Ketamine may be of value, because it is also a neuroprotective agent.⁷²

No prospective study has been done in RSE. In a systematic review of RSE treatment with pentobarbital, propofol, or midazolam,⁷³ pentobarbital was associated with better seizure control than propofol or midazolam. In the UK survey (n = 408), when first-line treatment failed, 142 (35%) used a benzodiazepine infusion and 130 (32%) used a general anesthetic. When seizures continued, 333 (82%) used thiopentone, and 56 (14%) used propofol.⁵⁶ In U.S. consensus guidelines, the drug of choice for “therapeutic coma” in GCSE or FSE was pentobarbital, and first-line agents were midazolam and propofol; for absence, pentobarbi-

tal was the drug of choice, with no other first-line options, and midazolam was considered a second-line agent.⁷⁴ In the U.S. survey, when GCSE was refractory to two AEDs, 43% gave phenobarbital, 16% gave valproate, and 19% gave one of three (pentobarbital, midazolam, or propofol) by continuous infusion.⁷⁵

There is controversy in RSE about whether both clinical and electrographic seizures require complete control.^{76,77} Many use HDST with a burst-suppression pattern on EEG and aim for complete control of both, whereas some aim for control of clinical seizures (without EEG monitoring). In the U.S. survey, 56% of respondents titrated to a burst-suppression pattern, and 41% titrated to seizure elimination.⁷⁵ Even with burst suppression, the degree of suppression needed is unclear. We have used a burst-suppression pattern as the endpoint, aiming for an interburst interval of at least 5 seconds in duration.^{20,78} In an analysis of the depth of EEG suppression with barbiturate anesthetics (pentobarbital or thiopental) in adults, persistent seizure control was better with electrocerebral inactivity on EEG (17 of 20) than with a burst-suppression pattern (6 of 12).^{79,80} In the systematic review, breakthrough seizures occurred less frequently with titration to EEG background suppression (4%) than with titration to seizure suppression only (53%). However, hypotension occurred more frequently with titration to background suppression.⁷³

We use HDST initially for a short time (12 to 24 hours), then taper the infusion; if SE recurs, we start the sequence again.^{20,78,81} Prolonged HDST can be done,^{20,78,81,82} usually with various AED combinations. Mirski et al⁸² recommended prolonged therapy when there was potentially a good prognosis: a healthy patient (no premorbid illness), a self-limited disease, and neuroimaging not indicating a poor prognosis. In children, we have used HDST for up to 146 days.²⁰ In our entire group with RSE, 7 of 22 (32%) returned to baseline,²⁰ but in 7 children with acute symptomatic RSE, no survivor returned to baseline, and all subsequently developed refractory epilepsy: seizure recurrence upon tapering in 2 and within 1 to 16 months in the other 5.⁸¹ Therefore, prognosis must be taken into account when using such extreme therapy.

For neonatal seizures that continue after initial phenobarbital administration, two studies have demonstrated decreasing efficacy when the pheno-

Table 10. AEDS for Neonatal Seizures

Drug	Dose
Intravenous AEDs	
Initial	
Phenobarbital	20 mg/kg; give additional doses until level reaches 40-45 µg/mL
Fosphenytoin	20 mg/kg; give additional doses until level reaches > 30 µg/ml
Lorazepam	0.05-0.1 mg/kg, followed by repeat doses, or continuous infusion at 0.1-0.4 mg/kg/hr
Refractory Neonatal Seizures	
High-dose phenobarbital	>30 mg/kg
Pentobarbital	10 mg/kg, then 1 mg/kg/hr
Thiopental	10 mg/kg, then 2-4 mg/kg/hr
Midazolam	0.2 mg/kg, then 0.1-0.4 mg/kg/hr
Lidocaine	2 mg/kg, then 6 mg/kg/hr
Valproic acid	10-25 mg/kg, then 20 mg/kg/day in 3 doses
Pyridoxine (Vitamin B6)*	50 to 100 mg; then 100 mg every 10 minutes (up to 500 mg)
Oral AEDs	
Primidone	15-25 mg/kg/day, in 3 doses
Carbamazepine	10 mg/kg, then 15-20 mg/kg/day in 2 doses
Folinic acid*	2.5 mg bid, up to 4 mg/kg/day

*Both B6 and folinic acid must be given for refractory neonatal seizures. B6 is given first, and if no response, folinic acid is then given. CSF neurotransmitters should be sent before the folinic acid is given, and treatment continued until results available.

barbital level reaches 40 to 45 µg/mL.^{83,84} Painter et al⁸⁵ reported equal efficacy for phenobarbital and phenytoin as both first-line therapy (43% vs 45%) and when combined (seizures controlled in 57% in whom phenobarbital was used first followed by phenytoin, vs 63% in whom phenytoin was used first followed by phenobarbital. For neonatal seizures that remain refractory, underlying

disorders must be explored, including inborn errors of metabolism, and both pyridoxine dependency and folinic acid-responsive seizures must be excluded. Other intravenous treatments include high-dose phenobarbital, pentobarbital, thiopental, diazepam, lorazepam, midazolam, and valproic acid; additional oral agents include primidone or carbamazepine (Table 10).^{86,87}

REFERENCES

1. Working Group on Status Epilepticus, Epilepsy Foundation of America: Treatment of convulsive status epilepticus. *JAMA* 270:854-859, 1993
2. Lowenstein DH, Bleck T, Macdonald RL: It's time to revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia* 40:120-122, 1999
3. Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, et al: A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med* 345:631-637, 2001
4. Holmes GL: Partial complex seizures in children: An analysis of 69 seizures in 24 patients using EEG FM radiotelemetry and videotape recording. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 57:13-20, 1984
5. Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, et al: How long do new-onset seizures in children last? *Ann Neurol* 49:659-664, 2001
6. Mazarati AM, Baldwin RA, Sankar R, et al: Time-dependent decrease in the effectiveness of antiepileptic drugs during the course of self-sustaining status epilepticus. *Brain Res* 814: 179-185, 1998
7. Kapur J, Lothman EW, DeLorenzo RJ: Loss of GABAA receptors during partial status epilepticus. *Neurology* 44:2407-2408, 1994
8. Kapur J, Macdonald RL: Rapid seizure-induced reduction of benzodiazepine and Zn²⁺ sensitivity of hippocampal dentate granule cell GABAA receptors. *J Neurosci* 17:7532-7540, 1997
9. Jones DM, Esmail N, Maren S, et al: Characterization of pharmacoresistance to benzodiazepines in the rat Li-pilocarpine model of status epilepticus. *Epilepsy Res* 50:301-312, 2002
10. Goodkin HP, Liu X, Holmes GL: Diazepam terminates brief but not prolonged seizures in young, naive rats. *Epilepsia* 44:1190-1112, 2003
11. Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, et al: A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. *N Eng J Med* 339:792-798, 1998
12. Mayer SA, Claassen J, Lokin J, et al: Refractory status epilepticus: Frequency, risk factors, and impact on outcome. *Arch Neurol* 59:205-210, 2002
13. Mora EU, Olmos-Garcia de Alba G, Garcia DV, et al: Neonatal status epilepticus I: Clinical aspects. *Clin Electroencephalogr* 15:193-196, 1984
14. Monod N, Dreyfus-Brisac C, Sfaello Z: Depistage et pronostic de l'etat de mal neonatal. D'apres l'etude electroclinique de 150 cas. *Arch Fr Pediatr* 26:1085-1102, 1969
15. Scher MS, Hamid MY, Steppe DA, et al: Ictal and interictal electrographic seizure durations in preterm and term neonates. *Epilepsia* 34:284-288, 1993

16. Ortibus EL, Sum JM, Hahn JS: Predictive value of EEG for outcome and epilepsy following neonatal seizures. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 98:175-185, 1996
17. Morton LD, Leszczyszyn DJ, Kopec-Garnett L, et al: Maturational changes in the EEG of status epilepticus in the first six months of life [abstract]. *Neurology* 54(Suppl 3):A248, 2000
18. Mikati MA, Werner S, Shehab L, et al: Stages of status epilepticus in the developing brain. *Epilepsy Res* 55:9-19, 2003
19. Treiman DM, Delgado-Escueta AV: Status epilepticus, in Thompson RA, Green RA, Green JR (eds): *Critical Care of Neurological and Neurosurgical Emergencies*. New York, Raven, 1980, pp 53-99
20. Sahin M, Menache C, Holmes GL, et al: Outcome of severe refractory status epilepticus in children. *Epilepsia* 42:1461-1467, 2001
21. Treiman DM, DeGiorgio CM, Salisbury S, et al: Subtle generalized convulsive status epilepticus. *Epilepsia* 25:653, 1984
22. Pakalnis A, Paolicchi J, Gilles E: Psychogenic status epilepticus in children: Psychiatric and other risk factors. *Neurology* 54:969-970, 2000
23. Shorvon S: *Status Epilepticus: Its Clinical Features and Treatment in Children and Adults*. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 1994
24. Riviello JJ: Pediatric status epilepticus. *Ann Emerg Med*, in press
25. Treiman DM, Walton NY, Kendrick C: A progressive sequence of electroencephalographic changes during generalized convulsive status epilepticus. *Epilepsy Res* 5:49-60, 1990
26. Lowenstein DH, Aminoff MJ: Clinical and EEG features of status epilepticus in comatose patients. *Neurology* 42:100-104, 1992
27. Holmes GL: Seizure-induced neuronal injury. *Neurology* 59:3S-6, 2002
28. Represa A, Tremblay E, Ben-Ari Y: Kainate binding sites in the hippocampal mossy fibers: Localization and plasticity. *Neuroscience* 20:739-748, 1987
29. Lipton SA, Rosenberg PA: Excitatory amino acids as final common pathway for neurologic disorders. *N Eng J Med* 330:613-622, 1994
30. Holmes GL, Ben-Ari Y: The neurobiology and consequences of epilepsy in the developing brain. *Pediatr Res* 49:320-325, 2001
31. Cherubini E, Ben-Ari Y, Krnjevic K: Anoxia produces smaller changes in synaptic transmission, membrane potential, and input resistance in immature rat hippocampus. *J Neurophysiol* 62:882-895, 1989
32. Holmes GL, Khazipov R, Ben-Ari Y: Seizure-induced damage in the developing human: relevance of experimental models. *Prog Brain Res* 135:321-334, 2002
33. Yang Y, Tandon P, Liu Z, et al: Synaptic reorganization following kainic acid-induced seizures during development. *Brain Res Dev Brain Res* 107:169-177, 1998
34. Liu Z, Stafstrom CE, Sarkisian M, et al: Age-dependent effects of glutamate toxicity in the hippocampus. *Brain Res Dev Brain Res* 97:178-184, 1996
35. Marks JD, Friedman JE, Haddad GG: Vulnerability of CA1 neurons to glutamate is developmentally regulated. *Brain Res Dev Brain Res* 97:194-206, 1996
36. Lothman E: The biochemical basis and pathophysiology of status epilepticus. *Neurology* 40(Suppl 2):13-23, 1990
37. Wijdicks EF, Hubmayr RD: Acute acid-base disorders associated with status epilepticus. *Mayo Clin Proc* 69:1044-1046, 1994
38. Aicardi J, Chevrie JJ: Convulsive status epilepticus in infants and children: A study of 239 cases. *Epilepsia* 11:187-197, 1970
39. Maytal J, Shinnar S, Moshe SL, et al: Low morbidity and mortality of status epilepticus in childhood. *Pediatrics* 83:323-331, 1989
40. DeLorenzo RJ, Towne AR, Pellock JM, et al: Status epilepticus in children, adults, and the elderly. *Epilepsia* 33(Suppl 4):15-25, 1992
41. Shinnar S, Pellock JM, Moshe SL, et al: In whom does status epilepticus occur?: Age-related differences in children. *Epilepsia* 38:907-914, 1997
42. Morton LD, Garnett LK, Towne AR, et al: Mortality of status epilepticus in the first year of life. *Epilepsia* 42(Suppl 7):164-165, 2001
43. Barnard C, Wirrell E: Does status epilepticus in children cause developmental deterioration and exacerbation of epilepsy? *J Child Neurol* 14:787-794, 1999
44. Scholtes FB, Renier WO, Meinardi H: Generalized convulsive status epilepticus: Causes, therapy, and outcome in 346 patients. *Epilepsia* 35:1104-1112, 1994
45. Barry E, Hauser WA: Pleocytosis after status epilepticus. *Arch Neurol* 51:190-193, 1994
46. Maytal J, Novak G, Ascher C, et al: Status epilepticus in children with epilepsy: The role of antiepileptic drug levels in prevention. *Pediatrics* 98:1119-1121, 1996
47. Caksen H, Odabas D, Erol M, et al: Do not overlook acute isoniazid poisoning in children with status epilepticus. *J Child Neurol* 18:142-143, 2003
48. Haverkos GP, DiSalvo RP, Imhoff TE: Fatal seizures after flumazenil administration in a patient with a mixed overdose. *Ann Pharmacother* 28:1347-1349, 1994
49. Sharma S, Riviello JJ, Harper MB, et al: The role of emergent neuroimaging in children with new-onset afebrile seizures. *Pediatrics* 111:1-5, 2003
50. Privitera MD, Strawsurg RH: Electroencephalographic monitoring in the emergency department. *Emerg Med Clin North Am* 12:1089-1101, 1994
51. DeLorenzo RJ, Waterhouse EJ, Towne AR, et al: Persistent nonconvulsive status epilepticus after the control of generalized convulsive status epilepticus. *Epilepsia* 39:833-840, 1998
52. Towne AR, Waterhouse EJ, Boggs JG, et al: Prevalence of nonconvulsive status epilepticus in comatose patients. *Neurology* 54:340-345, 2000
53. Thomas P: Status epilepticus: Indications for emergency EEG. *Neurophysiol Clin* 27:398-405, 1997
54. Delanty N, French JA, Labar DR, et al: Status epilepticus arising de novo in hospitalized patients: An analysis of 41 patients. *Seizure* 10:116-119, 2001
55. Shephard SM: Management of status epilepticus. *Emerg Med Clin North Am* 12:941-961, 1994
56. Walker MC, Smith SJ, Shorvon SD: The intensive care treatment of status epilepticus in the UK. Results of a national survey and recommendations. *Anaesthesia* 50:130-135, 1995
57. Appleton R, Choonara I, Martland T, et al, for the Status

Epilepticus Working Party: The treatment of convulsive status epilepticus in children. *Arch Dis Child* 83:415-419, 2000

58. Code Team Manual, Children's Hospital, 2003.

59. O'Brien TJ, Cascino GD, So EL, et al: Incidence and clinical significance of the purple glove syndrome in patients receiving intravenous phenytoin. *Neurology* 51:1034-1039, 1998

60. Cornfield DN, Tegtmeier K, Nelson MD, et al: Continuous propofol infusion in 142 critically ill children. *Pediatrics* 110:1177-1181, 2002

61. Eriksson KJ, Koivikko MJ: Status epilepticus in children: Etiology, treatment and outcome. *Dev Med Child Neurol* 39:652-658, 1997

62. Garr RE, Appleton RE, Robson WJ, et al: Children presenting with convulsions (including status epilepticus) to a pediatric accident and emergency department: An audit of a treatment protocol. *Dev Med Child Neurol* 41:44-47, 1999

63. Gilbert DL, Gartside PS, Glauser TA: Efficacy and mortality in treatment of refractory generalized convulsive status epilepticus in children: A meta-analysis. *J Child Neurol* 14:602-609, 1999

64. Kim SJ, Lee DY, Kim JS: Neurologic outcomes of pediatric patients treated with pentobarbital coma. *Pediatr Neurol* 25:217-220, 2001

65. Riviello JJ: Status epilepticus, in Wyllie E (ed): *The Principles of Epilepsy Treatment* (ed 4). Baltimore, Lippincott Williams and Wilkins.

66. Crawford TO, Mitchell WG, Fishman LS, et al: Very-high-dose phenobarbital for refractory status epilepticus in children. *Neurology* 38:1035-1040, 1988

67. Singhi S, Banerjee S, Singhi P: Refractory status epilepticus in children: Role of continuous diazepam infusion. *J Child Neurol* 13:23-26, 1998

68. Singhi S, Murthy A, Singhi P, et al: Continuous midazolam versus diazepam infusion for refractory convulsive status epilepticus. *J Child Neurol* 17:106-110, 2002

69. Stecker MM, Kramer TH, Raps EC, et al: Treatment of refractory status epilepticus with propofol: Clinical and pharmacokinetic findings. *Epilepsia* 39:18-26, 1998

70. Vasile B, Rasulo F, Candiani A, et al: The pathophysiology of propofol infusion syndrome: A simple name for a complex syndrome. *Int Care Med* 29:1417-1425, 2003

71. Prasad A, Worrall BB, Bertram EH, et al: Propofol and midazolam in the treatment of refractory status epilepticus. *Epilepsia* 42:380-386, 2001

72. Fujikawa DG: Neuroprotective effect of ketamine administered after status epilepticus onset. *Epilepsia* 36:186-195, 1995

73. Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, et al: Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam: A systematic review. *Epilepsia* 43:146-153, 2002

74. Kareski S, Morrell M, Carpenter D: The expert consensus guideline series: Treatment of epilepsy. *Epilepsy Behav* 2:A1-A50, 2001

75. Claassen J, Hirsch LJ, Mayer SA: Treatment of status epilepticus: A survey of neurologists. *J Neurol Sci* 211:37-41, 2003

76. Bleck TP: Management approaches to prolonged seizures and status epilepticus. *Epilepsia* 40(Suppl 1):S59-S63, 1999

77. Bleck TP: Refractory status epilepticus in 2001. *Arch Neurol* 59:188-189, 2002

78. Sahin M, Riviello JJ Jr: Prolonged treatment of refractory status epilepticus in a child. *J Child Neurol* 16:147-150, 2001

79. Krishnamurthy KB, Drislane FW: Relapse and survival after barbiturate anesthetic treatment of refractory status epilepticus. *Epilepsia* 37:863-867, 1996

80. Krishnamurthy KB, Drislane FW: Depth of EEG suppression and outcome in barbiturate anesthetic treatment for refractory status epilepticus. *Epilepsia* 40:759-762, 1999

81. Sahin M, Menache CC, Holmes GL, et al: Outcome of acute symptomatic refractory status epilepticus in children. *Neurology* 61:398-401, 2003

82. Mirski MA, Williams MA, Hanley DF: Prolonged pentobarbital and phenobarbital coma for refractory generalized status epileptics. *Crit Care Med* 23:400-404, 1995

83. Gal P, Toback J, Boer HR, et al: Efficacy of phenobarbital monotherapy in treatment of neonatal seizures-relationship to blood levels. *Neurology* 32:1401-1404, 1982

84. Gilman JT, Gal P, Duchowny MS, et al: Rapid sequential phenobarbital treatment of neonatal seizures. *Pediatrics* 83:674-678, 1989

85. Painter ML, Scher MS, Stein AD, et al: Phenobarbital compared with phenytoin for the treatment of neonatal seizures. *N Eng J Med* 341:485-489, 1999

86. Riviello JJ: Drug therapy for neonatal seizures. Part I. *Neoreviews*, 5:e215-e220, 2004

87. Riviello JJ: Drug therapy for neonatal seizures. Part II. *Neoreviews*, 5:e262-e268, 2004

1. INTRODUÇÃO

O conhecimento científico estabelece regras de generalidade e universalidade que ultrapassam o mero plano dos fatos estritamente considerados. O conhecimento progride quando empregamos procedimentos intelectuais de ordenação, para por meio deles justamente inferir a ordem dos fatos.

É conhecida a interrogação socrática acerca da possibilidade de se ensinar a virtude.

Um juízo é sempre a subordinação de um particular a um universal.

A afirmação da autonomia racional constitui o que ficou conhecido na história por iluminismo. Kant o define como a maioria do gênero humano, isto é, a capacidade de utilização plena da razão, sem a submissão a dogmas ou a autoridades; portanto, o exercício maduro da liberdade.

No Existencialismo a liberdade é vista como o exercício doloroso da constante invenção de si mesmo. A liberdade é um fardo, como foi o destino para o homem antigo. Tenho que escolher para cada ato o valor a partir do qual eu escolho. Cada um é aquilo que se torna, aquilo que se faz de si em cada momento da existência.

O Existencialismo está na vertente das éticas que partem de uma profunda meditação acerca da situação humana. Com reflexão procura uma maneira de proporcionar o encontro do homem consigo próprio e com a história a partir da consciência. Mas há uma outra vertente que faz da exterioridade a matriz do pensamento ético, e nesta linha estão as éticas utilitaristas. Esta posição procura buscar a origem dos valores por meio de uma reflexão histórica e psicológica acerca da evolução da humanidade. A sobrevivência do grupo seria a origem dos valores, que são então estabelecidos para manter as obrigações morais que assegurem a sociabilidade, a cooperação e a coesão necessárias à estabilidade da sociedade.

O surgimento das éticas aplicadas, entre as quais está a ética da saúde, responde a uma dupla necessidade: de um lado, tenta-se diminuir a distância que se abriu na modernidade, entre ética e conhecimento; de outro, procura-se instrumentos para recolocar questões pertinentes à relação entre ciência e valor, relação esgarçada por conjunturas históricas sobretudo contemporâneas, que contribuíram para o aparecimento de dúvidas profundas acerca do significado e alcance do progresso científico.

O interesse ético deve fazer parte da atuação do pesquisador e do profissional, principalmente quando os fatos indicam que a ausência de preocupação ética ocasiona a transgressão das fronteiras que separam o humano do inumano. Um dos preceitos fundamentais da ética kantiana diz que nenhum ser humano será visto como meio para obtenção de qualquer finalidade, porque a dignidade humana impõe que o homem seja considerado somente um fim.

A Bioética é a ética da vida, quer dizer, de todas as ciências e derivações técnicas que pesquisam, manipulam e curam os seres vivos. Sendo a vida o primeiro de todos os direitos a ética da saúde enraíza-se profundamente no solo dos direitos humanos,. Temos nas regras de normatização, alguns dos princípios que vimos aparecer no percurso da ética filosófica. A autonomia, quer dizer, o direito à liberdade, o respeito ao ser humano considerado como um fim (que em Bioética recebe o nome de beneficência) e a justiça, isto é, a equidade de todos os indivíduos inscritos no reino da humanidade.

Na verdade os princípios absolutos devem ser traduzidos em condições concretas de vida histórica e determinações sócio políticas e econômicas. Exemplo desse objetivo é a definição de saúde que consta do Relatório Final da VIII Conferência Nacional de Saúde, realizada em 1986: “Em seu sentido mais abrangente, a saúde é a resultante das condições de alimentação, habitação, renda, meio ambiente, trabalho, transporte, emprego, lazer, liberdade, acesso a serviços de saúde”. Esta enumeração de condições sociais implica na recusa de um conceito abstrato de saúde e na afirmação das responsabilidades, em todos os níveis, inerentes à consecução de um estado de saúde, em conformidade com a Declaração de AlmaAta, que define a saúde como “estado de completo bem estar físico, mental e social e não apenas a ausência de doença ou enfermidade”, enfatizando o seu caráter de direito fundamental.

A ética da saúde deve guiar-se por princípios concretos. Este compromisso se fundamenta principalmente no estado de carência de grande parte da humanidade.

2. PRINCÍPIOS DA BENEFICÊNCIA E NÃO-MALEFICÊNCIA

No *Carpus Hippocraticum*, denominação dada ao conjunto dos escritos da tradição hipocrática, já que se sabe que Hipócrates não foi o único autor dos mesmos- é manifesto o interesse por não lesar ou danificar as pessoas, de forma geral, e as pessoas enfermas, de modo particular. Não causar prejuízo ou dano foi a primeira grande norma da conduta eticamente correta dos profissionais de medicina e do cuidado da saúde.

Segundo Thomas Hobbes a natureza humana é dominada pelas forças do egoísmo, da autoconservação e da competição. Entretanto, o egoísmo não é o único dinamismo natural do ser humano, pois toda pessoa normal tem sentimentos para com outros seres que com ela convivem. Por exemplo, simpatia, gratidão, generosidade e benevolência.

O profissional da saúde não deveria exercer o princípio da beneficência de modo absoluto, pois esse tipo de conduta aniquilaria a manifestação da vontade, dos desejos e dos sentimentos do paciente. O paternalismo tem como características: superproteção, autoritarismo, inibição e infantilismo. A relação médico-paciente tem caráter assimétrico, caracterizada pela fragilidade do paciente e pela força do médico. Nessa relação desproporcionada, o cuidado prestado anula a pessoa que é objeto do mesmo, dando-se uma passagem despercebida do saber ao poder, de consequências lamentáveis, pois a pessoa chega a ser apagada como individualidade singular.

3. O PRINCÍPIO DA JUSTIÇA

No final do século XVII, John Locke descreveu como direitos primários de todo ser humano o direito à vida, à saúde, à integridade física, à liberdade e à propriedade. Karl Marx e Friedrich Engels propuseram como alternativa para as injustiças da sociedade liberal o regime socialista como único caminho para a construção de uma sociedade humana autenticamente igualitária e justa.

Os países pobres apresentam uma expectativa de vida média 20 anos menor que a dos países ricos, e a mortalidade infantil é 10 a 15 vezes maior. Nossa Constituição, estabelece no artigo 192 que a Saúde é um direito de todos e um dever do Estado’.

Bibliografia

1. Silva, F. L.: Da Ética Filosófica à Ética em Saúde. In: Costa, S.I.F.; Garrafa, V.; Oselka, G.: Iniciação à Bioética. Conselho Federal de Medicina. 1998
2. Kipper, D.J.; Clotet, J.: Princípios da Beneficência e Não-maleficência. In: Costa, S.I.F.; Garrafa, V.; Oselka, G.: Iniciação à Bioética. Conselho Federal de Medicina. 1998.
3. Siqueira, J.E.: O Princípio da Justiça. In: Costa, S.I.F.; Garrafa, V.; Oselka, G.: Iniciação à Bioética. Conselho Federal de Medicina. 1998.



Brain death: medical management in seven Brazilian pediatric intensive care units

Morte encefálica: condutas médicas adotadas em sete unidades de tratamento intensivo pediátrico brasileiras

Patricia M. Lago¹, Jefferson Piva², Pedro Celiny Garcia³, Eduardo Troster⁴,
Albert Bousso⁵, Maria Olivia Sarno⁶, Lara Torreão⁷, Roberto Sapolnik⁸;
Núcleo de Estudos em Ética em Pediatria-Brasil (NEEP-Br)⁹

Resumo

Objetivo: Avaliar a incidência de morte encefálica (ME), bem como as condutas e protocolos adotados após confirmação diagnóstica em sete unidades de tratamento intensivo pediátrico (UTIP) localizadas em três regiões brasileiras.

Métodos: Estudo transversal e multicêntrico baseado na revisão e análise retrospectiva de prontuários de todos os óbitos ocorridos entre janeiro de 2003 e dezembro de 2004 em sete UTIP localizadas em Porto Alegre (duas), São Paulo (duas) e Salvador (três). Dois residentes de cada serviço previamente treinados preencheram protocolo padronizado avaliando dados demográficos, causa do óbito, critérios para diagnóstico de ME e conduta médica adotada.

Resultados: Identificamos 525 óbitos, sendo 61 (11,6%) com diagnóstico de ME. A incidência de ME diferiu entre as sete UTIP (24,2 a 4,5%; $p = 0,015$), porém sem diferença nas três regiões (12, 15 e 7%; $p = 0,052$). A causa mais frequente foi hemorragia intracraniana (31,1%). Em 80% dos casos, o diagnóstico clínico de ME foi confirmado por exame complementar (100% na Região Sul, 68% na Sudeste e 72% na Nordeste, $p = 0,02$). A retirada de suporte vital após diagnóstico de ME diferiu nas três regiões, sendo mais rápida ($p = 0,04$) no Sul ($1,8 \pm 1,9$ h) que no Sudeste ($28,6 \pm 43,2$ h) e Nordeste ($15,5 \pm 17,1$ h). Apenas seis (9,8%) crianças com ME foram doadoras de órgãos.

Conclusão: Apesar da lei que define critérios para ME existir no Brasil desde 1997, verificamos que ela não é obedecida uniformemente. Consequentemente, suporte vital desnecessário é ofertado a indivíduos já mortos, existindo ainda um modesto envolvimento das UTIP com doações de órgãos.

J Pediatr (Rio J). 2007;83(2):133-140: Morte encefálica, doação de órgãos, terapia intensiva pediátrica, ética médica.

Abstract

Objective: To assess the incidence of brain death (BD) and its medical management and adopted protocols after its diagnosis in seven pediatric intensive care units (PICUs) located in three Brazilian regions.

Methods: A cross-sectional and multicenter study was conducted, based on the retrospective review of medical records regarding all deaths that occurred between January 2003 and December 2004 in seven Brazilian PICUs of tertiary hospitals located in Porto Alegre (two), São Paulo (two) and Salvador (three). Two pediatric intensive care residents from each hospital were previously trained and filled out a standard protocol for the investigation of demographic data, cause of death, diagnosis of BD, related protocols and subsequent medical management.

Results: A total of 525 death patients were identified and 61 (11.6%) were defined as BD. The incidence of BD was different ($p = 0.015$) across the seven PICUs, but with no difference across the three regions. Intracranial hemorrhage was the most frequent cause of BD (31.1%). In 80% of the cases the diagnosis of BD was confirmed by complementary exams (south = 100%, southeast = 68% and northeast = 72%; $p = 0.02$). The interval between the diagnosis of BD and the withdrawal of life support was different ($p < 0.01$) across the three regions, being faster ($p = 0.04$) in the south (1.8 ± 1.9 h) than in the southeast (28.6 ± 43.2 h) and than in the northeast (15.5 ± 17.1 h). Only six (9.8%) children with BD were organ donors.

Conclusion: Although a Brazilian law defining the criteria for the determination of BD has been in place since 1997, we verified that it is not followed as strictly as it should be. Consequently, unnecessary life support is offered to deceased individuals, and there is a discrete involvement of PICUs in organ donation.

J Pediatr (Rio J). 2007;83(2):133-140: Brain death, organ donation, pediatric intensive care, medical ethics.

1. Pediatra intensivista, Unidade de Tratamento Intensivo Pediátrico (UTIP), Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS. Doutoranda, Programa de Pós-Graduação em Pediatria e Saúde da Criança, Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, RS.
2. Professor adjunto, Departamento de Pediatria, PUCRS e Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS. Chefe associado, UTIP, Hospital São Lucas, PUCRS, Porto Alegre, RS.
3. Professor adjunto, Departamento de Pediatria, PUCRS, Porto Alegre, RS. Chefe associado, UTIP, Hospital São Lucas, PUCRS, Porto Alegre, RS.
4. Professor adjunto, Departamento de Pediatria, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP. Chefe, UTIP, Instituto da Criança, USP, São Paulo, SP.
5. Chefe, UTIP, Hospital Universitário, USP, São Paulo, SP. Médico assistente, UTIP, Instituto da Criança, USP, São Paulo, SP.
6. Pediatra intensivista e chefe, UTIP, Hospital da Criança de Salvador, Salvador, BA.
7. Professora, Departamento de Pediatria, Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA. Pediatra intensivista e chefe, UTIP, Hospital Ernesto Simões Filho, Salvador, BA.
8. Pediatra intensivista e chefe, UTIP, Hospital São Rafael de Salvador, Salvador, BA.
9. Membros do Núcleo de Estudos em Ética em Pediatria, Brasil (NEEP-Br).

Estudo financiado pelo CNPq, edital 054/2005.

Artigo submetido em 15.08.06, aceito em 10.11.06.

Como citar este artigo: Lago PM, Piva J, Garcia PC, Troster E, Bousso A, Sarno MO, et al. Brain death: medical management in seven Brazilian pediatric intensive care units. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(2):133-140.

doi 10.2223/JPED.1594

Introdução

Anteriormente ao desenvolvimento da ventilação mecânica, a morte era definida através da perda da função circulatória, respiratória ou neurológica. Atualmente, com os avanços no suporte cardiorrespiratório, é possível manter as funções vitais por longos períodos, mesmo na ausência de função cerebral. Esta perspectiva gera, pelo menos, duas importantes dúvidas: até quando se considera um paciente vivo e qual a possibilidade de doação de órgãos em indivíduos que permanecem perfundidos e com o coração batendo¹.

Tentando resolver essa situação, foi criada, em 1981 nos EUA, uma comissão presidencial que definiu morte como a cessação irreversível da função circulatória e respiratória ou a parada irreversível do funcionamento de todo o cérebro^{1,2}.

A morte encefálica (ME) é hoje definida como a ausência de funcionamento de todo o cérebro, manifesta por coma profundo, apnéia e ausência de reflexos supra-espinhais. Portanto, a ME sob o ponto de vista médico e ético equivale à morte de um indivíduo, já que o cérebro é fundamental para a função integrativa do organismo^{3,4}.

O diagnóstico de ME é clínico. Em alguns países (EUA, por exemplo), o exame à beira do leito é suficiente para constatação de ME⁴. Entretanto, outros países recomendam a realização de exames confirmatórios que demonstrem ausência de função elétrica, metabólica ou de fluxo cerebral. O eletroencefalograma (EEG) é o exame confirmatório mais utilizado em vários países. Entretanto, esse exame é de difícil execução na unidade de tratamento intensivo (UTI), pela possibilidade de artefatos confundirem-se com a atividade elétrica⁴. É referido que 20% dos pacientes com ME podem apresentar algum sinal de atividade no EEG⁵. A ultra-sonografia tem uma sensibilidade de 90% e especificidade de 100%, sendo realizada nas artérias cerebrais médias e vertebrais.

No Brasil, o Conselho Federal de Medicina (CFM) publicou em 1997 as normas para diagnóstico de ME. Os critérios clínicos devem ser registrados no termo de declaração de ME por dois médicos experientes, não necessariamente neurologistas, em intervalo que varia conforme a faixa etária de cada paciente. Ressalta-se a obrigatoriedade de realizar exames complementares demonstrando completa ausência de função cerebral⁶. Essa normatização visa permitir a doação de órgãos e, quando não for possível, retirar o suporte de vida desses pacientes considerados mortos.

Os critérios de ME são aceitos na maioria dos países ocidentais, porém parece existir algum receio por parte da comunidade médica latino-americana em retirar o suporte ventilatório de pacientes que ainda têm um coração batendo. Essa dificuldade aumenta nas situações de conflito entre a equipe médica e familiares, ou quando valores pessoais e religiosos estão envolvidos. Algumas culturas e grupos religiosos não aceitam a morte enquanto as funções vitais não

cessarem. Nestes casos, a retirada do suporte gera desconforto, já que o indivíduo aparenta estar vivo porque seu corpo está sendo mantido através de suporte artificial^{6,7}.

No Brasil, a comunicação de ME para as equipes de captação de órgãos é compulsória⁸. Se a doação for impossível, o médico deve suspender o suporte vital. A retirada de inotrópicos e da ventilação mecânica é apoiada legalmente e deve ser realizada pelo intensivista após comunicação à família⁵.

Mesmo com critérios bem definidos há mais de 2 décadas, o diagnóstico de ME e as condutas subseqüentes ainda geram dúvidas e ansiedade na comunidade médica de todo o mundo^{6,7,9}. Poucos estudos foram publicados sobre ME em crianças¹⁰⁻¹². Acreditamos que, no Brasil, de forma semelhante a outros países, as condutas médicas relacionadas à ME não sejam uniformemente adotadas, inclusive apresentando diferenças regionais. O objetivo deste estudo é avaliar a realidade da ME nas unidades de tratamento intensivo pediátrico (UTIP) do Brasil, sua incidência, adesão ao protocolo normatizado pelo CFM e as condutas tomadas em UTIP de três regiões brasileiras.

Métodos

Foi realizado um estudo observacional, transversal e retrospectivo envolvendo todas as crianças falecidas nos anos de 2003 e 2004 em sete UTIP que tinham o diagnóstico de ME em seu prontuário médico. Para participar do estudo, foram selecionadas sete UTIP de referência na área assistencial e de ensino, localizadas em três regiões brasileiras:

- duas na Região Sul - Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS) e Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS);
- duas na Região Sudeste - Hospital das Clínicas de São Paulo e Hospital Universitário, ambas ligadas à Universidade de São Paulo (USP);
- três na Região Nordeste - Hospital São Rafael, Hospital da Criança e Hospital Ernesto Simões Filho.

As sete UTIP funcionam de forma semelhante, com professores ou coordenadores que fazem visita diária, além de médicos contratados e residentes de pediatria e/ou terapia intensiva que acompanham os pacientes durante o dia e a noite. Os planos de cada paciente são definidos em reuniões diárias, das quais participam toda equipe médica. Todas sete UTIP avaliadas realizam procedimentos de alta complexidade. Os hospitais das Regiões Sul e Sudeste têm programas de transplante de órgãos.

As identificações dos pacientes e seus prontuários ocorreram através de busca ativa, por meio da revisão de todos os registros de ingresso e alta de cada UTIP ocorridos no período de 01/01/2003 a 31/12/2004. A seguir, esses prontuários foram minuciosamente revisados, buscando identificar aqueles pacientes que tiveram o diagnóstico de ME firmado em sua

evolução diária, antecedendo ao óbito. Para o levantamento dos dados, foram selecionados e treinados dois médicos de cada UTIP, que preenchiam, conforme dados obtidos nos prontuários, um protocolo com respostas objetivas. No caso de surgirem dúvidas, estas eram discutidas por telefone ou via Internet.

Nos prontuários médicos selecionados, foram coletadas informações relativas a:

- a) dados demográficos e gerais de cada paciente;
- b) dados relacionados ao óbito (número de falências de múltiplos órgãos nas últimas 48 h de vida, data e hora do óbito);
- c) dados relacionados à ME (data e hora do diagnóstico de ME, exames complementares para o diagnóstico, realização de ressuscitação cardiopulmonar completa, dose de drogas vasopressoras 48 h, 24 h e no momento do óbito, assim como parâmetros de ventilação mecânica 48 h, 24 h e no momento do óbito);
- d) doação de órgãos.

Baseados nos registros de ingresso e óbito de cada UTIP nos últimos anos, estimamos que cada unidade teria ao redor de 400 admissões por ano com uma mortalidade de 10%, atingindo ao redor de 560 óbitos em 2 anos. Baseados em estudos em UTIP do Sul do Brasil e Argentina¹⁰⁻¹², aceitamos como 10% a taxa de ME neste grupo. Portanto, imaginávamos obter aproximadamente 56 casos de ME nessas sete UTIP.

As variáveis contínuas do estudo foram expressas através de médias com desvio padrão, e aquelas sem distribuição normal foram expressas pela mediana e intervalo interquartil (IQ25-75%). Para comparar as variáveis contínuas com distribuição normal, foram utilizados teste *t* e ANOVA com análise *post hoc* de Bonferroni, no caso de diferenças entre três ou mais grupos. Para comparar variáveis sem distribuição normal, utilizamos os testes de Kruskal-Wallis e Mann-Whitney. A análise *post hoc* dos dados com distribuição assimétrica foi realizada através da ANOVA para dados assimétricos ordenados em postos (Rank) e analisados por *post hoc* teste de Tukey. As variáveis categóricas foram expressas em percentagem e comparadas através do teste de qui-quadrado e teste exato de Fisher, seguido de teste de ajuste de valores pelo método de Finner-Bonferroni. Todos os dados foram colocados em planilha Excel (Microsoft) e analisados através do programa SPSS 11.0.

O presente estudo foi aprovado pelas comissões científicas e de ética dos sete hospitais participantes.

Resultados

Nas sete UTIP incluídas, ocorreram 525 óbitos nos anos de 2003 e 2004, sendo 152 óbitos em duas UTIP da Região Sul, 143 em duas UTIP da Região Sudeste e 230 nas três UTIP da Região Nordeste.

Em 61 dos 525 óbitos (11,6%), foi possível identificar o diagnóstico de ME no prontuário médico. A incidência de ME nessas sete unidades foi de 4,5 a 24,2% ($p = 0,015$) (Tabela 1). Entretanto, quando agrupamos e comparamos os óbitos por região (Tabela 2), não observamos diferença na incidência de ME entre as três regiões (7,4, 15,3 e 12,6%; $p = 0,052$). Observa-se ainda, na Tabela 2, que as características gerais (sexo, idade e número de órgãos em falência) neste grupo com diagnóstico de ME não diferiram nas três regiões.

O tempo de internação na UTIP antecedendo ao óbito apresentou uma ampla e significativa variação entre os sete hospitais (2 a 455 dias, $p = 0,041$). Entretanto, deve-se ressaltar que essa diferença não foi observada quando comparadas as medianas de internação em UTIP nas três regiões (2 a 5 dias, $p = 0,12$).

Em 80,3% dos casos, o diagnóstico clínico de ME foi confirmado por exames de fluxo cerebral (ultra-sonografia ou cintilografia) e/ou EEG. A maior obediência às normas recomendadas para definir ME no Brasil (confirmação por exame complementar) ocorreu na Região Sul, onde 100% dos pacientes com ME realizaram exame comprobatório, contra 68% na Região Sudeste e 72% na Região Nordeste ($p = 0,02$).

O acidente vascular cerebral foi a causa mais frequente (31,1%) para ME, seguido de pós-parada cardiorrespiratória e meningoencefalite (Tabela 3).

Do total de 61 pacientes com diagnóstico de ME, apenas seis (9,8%) foram doadores de órgãos (quatro pacientes na Região Sul e dois na Região Sudeste, $p = 0,13$). A causa mais frequente de ME nos pacientes doadores foi pós-parada cardiorrespiratória (três casos). Chama a atenção que, dos 13 óbitos por traumatismo craniano e/ou hipertensão intracraniana, situação mais propícia à doação de órgãos, tenham ocorrido apenas duas doações (Tabela 3). Quando comparamos os grupos de pacientes doadores e não doadores, não observamos diferença significativa na idade ($p = 0,56$) nem no tempo de internação na UTIP ($p = 0,24$).

O intervalo entre o diagnóstico de ME e a retirada de suporte vital foi diferente entre as sete UTIP, variando de 1 a 193 h ($p = 0,01$). Essa diferença se repete quando agrupamos e comparamos as três regiões. Observamos que o tempo médio para retirar o suporte vital após o diagnóstico de ME foi significativamente ($p = 0,041$) menor no Sul ($1,8 \pm 1,9$ h) do que nas Regiões Sudeste e Nordeste ($28,6 \pm 43,2$ h e $15,5 \pm 17,1$ h, respectivamente). Na Região Sul, nenhum paciente com ME foi mantido por mais de 24 h com suporte vital, diferindo ($p = 0,002$) das Regiões Nordeste e Sudeste, onde o suporte respiratório foi mantido por mais de 24 h em 17 pacientes (~ 40% das ME nessas regiões), sendo que nenhum deles foi doador de órgãos. Em 13 (21%) pacientes, detectamos aumento dos inotrópicos após o diagnóstico de ME,

Tabela 1 - Distribuição dos óbitos e respectivas incidências de morte encefálica nas sete unidades de tratamento intensivo pediátrico*

Hospital	Total de óbitos	Óbitos < 24 h	ME, n (%)	Óbitos por outras causas
1	67	4	6 (8,9)	57
2	85	6	15 (17,6)	64
3	110	9	14 (12,7)	87
4	33	1	8 (24,2)	24
5	101	4	6 (5,9)	91
6	67	8	3 (4,5)	56
7	62	4	9 (14,5)	49
Total	525	36	61 (11,6)*	428

ME = morte encefálica. * p = 0,015 (teste exato de Fisher).

sendo que apenas seis eram doadores. Em 28 pacientes, a frequência respiratória do suporte ventilatório foi mantida ou aumentada após o diagnóstico, com diferença entre as três regiões (p < 0,001) (Tabela 4).

Discussão

Do ponto de vista científico e ético, não há dúvidas de que a ME equivale à morte do indivíduo. Nos EUA, os critérios que definem a ME foram publicados em 1981¹, ao passo que, no Brasil, esses critérios foram legalmente adotados a partir de 1997⁶. A necessidade de estabelecer critérios que definam ME e legalizá-los surgiu com o objetivo de incentivar e normatizar a doação de órgãos, assim como permitir a retirada do suporte de vida de pacientes não doadores com quadro de coma irreversível⁵. O conceito de ME deve refletir a idéia do que significa estar vivo ou morto, e não estar diretamente relacionado à necessidade de captação e doação de órgãos¹².

Ao avaliarmos o diagnóstico de ME e as condutas médicas adotadas subsequentemente em sete UTIP de três diferentes regiões brasileiras, observamos que este tema ainda não está suficientemente claro entre os intensivistas pediátricos brasileiros, com variações regionais e sem um padrão uniforme de atitudes. Poderíamos, então, destacar neste estudo que:

- a) a incidência de ME variou muito entre os hospitais;
- b) embora a lei brasileira seja clara em relação à necessidade de exames complementares para o diagnóstico de ME, estes não foram realizados em 20% dos casos diagnosticados como ME;

- c) o tempo de retirada do suporte de vida após o diagnóstico de ME foi exageradamente longo. Nas Regiões Sudeste e Nordeste, mais de 40% das crianças com diagnóstico de ME foram mantidas por mais de 24 h com suporte ventilatório; d) as taxas de doações de órgãos foram insignificantes.

A incidência de ME em UTI de adultos na Europa e EUA situa-se ao redor de 12%¹³, sendo semelhante à descrita em trabalhos realizados no Brasil, Argentina e EUA envolvendo UTIP^{10,11,14}. Neste estudo, a incidência geral de ME geral (11,6%) foi semelhante à descrita na literatura. Entretanto, deve-se ressaltar que, ao avaliar os hospitais separadamente, observa-se uma importante diferença, que variou de 4,5% em um hospital da Região Nordeste a 24,5% em uma UTIP da Região Sudeste. Essa diferença pode estar relacionada às características dos pacientes admitidos, ou também pode refletir a dificuldade em estabelecer o diagnóstico de ME por problemas médicos ou técnicos em alguns desses hospitais brasileiros^{13,15}.

A constatação clínica de ME requer coma aperceptivo com ausência de atividade motora supra-espinhal e apnéia consequente a processo irreversível e de causa conhecida¹⁵. No Brasil, como em vários países da Europa, Ásia, América Central e do Sul, o diagnóstico de ME implica obrigatoriamente na realização de exames confirmatórios, demonstrando ausência de atividade elétrica, metabólica cerebral ou de perfusão sangüínea. Essa situação difere dos EUA, por exemplo, onde os exames complementares são opcionais, sendo na maioria

das vezes realizado apenas o exame clínico à beira do leito. No Canadá, o EEG não é considerado um exame confirmatório e, na Suíça, é necessária a realização de uma angiografia cerebral em todos pacientes com diagnóstico clínico de ME^{3,4}.

O termo de declaração de ME, segundo resolução do CFM em 1997, determina que os exames confirmatórios devam

ser realizados tanto nos pacientes doadores de órgãos como nos não doadores, para que o suporte possa ser interrompido⁶. Observamos, neste estudo, que 20% dos pacientes com diagnóstico de ME descrito no prontuário não realizaram exame confirmatório. Este fato poderia ser secundário a uma dificuldade de infra-estrutura de determinados serviços em

Tabela 2 - Características demográficas dos óbitos por morte encefálica em sete unidades de tratamento intensivo pediátrico de três regiões do Brasil

	Sul n = 167 (2 UTIP)	Sudeste n = 143 (2 UTIP)	Nordeste n = 230 (3 UTIP)	p
Morte encefálica: n (%)	21 (12,6)	22 (15,3)	18 (7,4)	0,052
Idade (meses)				
Média ± DP	62,6±58,8	60,3±55,8	81,6±58,6	0,48
Mediana IQ25-75%	46 (9-115)	39,5 (11-97)	73,5 (28-135,7)	0,34
Sexo masculino (%)	13 (59)	10 (45)	7 (39)	0,32
T na UTIP (dias)				
Média ± DP	6,7±7,1	27,2±95,7	5,5±6,5	0,48
Mediana IQ25-75%	2 (5-7)	5 (3,2-8,7)	3 (2-5,7)	0,12
Mais de três falências (%)	11 (52)	10 (45)	14 (77)	0,10

DP = desvio padrão; IQ = intervalo interquartil; n = número de óbitos; T = tempo de internação; UTIP = unidades de tratamento intensivo pediátrico.

Tabela 3 - Causas de morte encefálica em sete unidades de tratamento intensivo pediátrico de três regiões do Brasil

	PPCR	AVC	Mgte/Enc	TCE e HIC	Tumor	Ofídio	Total
Sul	3	5	7	4	2	0	21
Sudeste	7	7	2	5	1	0	22
Nordeste	1	7	4	4	1	1	18
Doadores	3	1	0	2	0	0	6

AVC = acidente vascular cerebral; HIC = hipertensão intracraniana; Mgte/Enc = meningite e/ou encefalite; Ofídio = picada por ofídio; PPCR = pós-parada cardiorrespiratória; TCE = traumatismo cranioencefálico.

realizar tais exames. Por outro lado, uma outra hipótese seria o viés da equipe médica em não pretender suspender o suporte vital nessa situação e, sendo assim, os exames passariam a ser desnecessários.

Neste último aspecto, deve-se ressaltar que, após a confirmação de ME, a retirada de suporte de vida é um dever ético da equipe médica, pois a manutenção de suporte vital nesses casos não traz benefício, além de gerar sofrimento à família e gastos desnecessários.

É possível que, de forma a evitar uma situação de conflito, a equipe médica poderia optar pela manutenção do suporte de vida até que “espontaneamente” ocorra a parada cardíaca, com ordem de não reanimar. Após a ME, mesmo quando todo suporte é mantido, a parada cardíaca ocorre ao redor de 1 semana¹. Entretanto, existem casos descritos em que esses pacientes permaneceram gerando gastos e ocupando leitos de UTI por quase 2 meses¹. O que deve ser questionado nesta situação é a quem estaríamos beneficiando com a postergação da retirada do suporte vital de um indivíduo já definido como morto. O simples fato de evitar enfrentar uma “possível situação de conflito” não parece ser uma explicação aceitável do ponto de vista ético⁷.

Uma série de estudos tem demonstrado a dificuldade dos intensivistas pediátricos em suspender o tratamento de paci-

entes com ME^{6,12}. Neste estudo, foi demonstrado que o tempo de retirada do suporte de vida após o diagnóstico de ME foi diferente entre as três regiões e, em algumas delas, ainda exageradamente longo (mais de 24 h). Nas Regiões Sudeste e Nordeste, mais de 40% das crianças foram mantidas por mais de 1 dia com suporte ventilatório. É provável que a manutenção de suporte vital após o diagnóstico firmado de ME se deva a um desconhecimento do conceito ou, ainda, por infundados temores legais.

O CFM admite que os médicos têm o poder de interromper a sustentação orgânica após comprovação de ME, mesmo em presença de recusa familiar em admitir tais procedimentos, orientados que foram nos aspectos técnicos e assistidos em suas práticas culturais e religiosas⁵. Além disso, em resposta à consulta específica da PUCRS¹⁶, o CFM reafirma o diagnóstico de ME depois de completados critérios clínicos e de exame complementar e defende o desligamento, por parte dos médicos, de aparelhos e suporte que mantêm as funções respiratórias e cardiocirculatórias do morto, mesmo naqueles pacientes que não sejam elegíveis para doação.

Apesar de os critérios de ME estarem bem definidos há mais de 2 décadas, ainda existe uma significativa confusão em relação a esse conceito. Em recente pesquisa, Joffe et al. demonstraram que, de 54 intensivistas pediátricos entrevis-

Tabela 4 - Condutas médicas adotadas após diagnóstico de morte encefálica em sete unidades de tratamento intensivo pediátrico de três regiões do Brasil

	Sul n = 21 (2 UTIP)	Sudeste n = 22 (2 UTIP)	Nordeste n = 18 (3 UTIP)	p
Tempo de retirada do suporte (h)	1,8±1,9*	28,6±43,2	15,5±17,1	0,041
Mediana (mínimo-máximo)	1 (1-9)†	20 (1-193)	4,5 (1-49)	0,002
Retirada da VM (%)	20 (95)‡	4 (18)	3 (17)	< 0,001
Aumento de inotrópicos (%)	3 (14)	3 (14)	7 (39)	0,135
Aumento ou manutenção de parâmetros VM pós-diagnóstico (%)	0‡	16 (76)	12 (67)	< 0,001
Manutenção do suporte por mais de 24 h pós-diagnóstico (%)	0‡	9 (41)	8 (44)	0,001
Doadores (%)	4 (19)	2 (9)	0	0,13

UTIP = unidades de tratamento intensivo pediátrico; VM = ventilação mecânica.

* ANOVA seguida de *post hoc* teste de Bonferroni.

† ANOVA para dados assimétricos ordenados em postos (Rank) e analisados por *post hoc* teste de Tukey.

‡ Teste exato de Fisher seguido de teste de ajuste de valores pelo método de Finner-Bonferroni.

tados em 15 UTIP do Canadá, 48% consideraram erroneamente que a permanente perda da consciência era diagnóstico de ME. Além disso, 34% dos entrevistados não se sentiam à vontade em desligar o respirador de pacientes com ME quando a família não autorizava a retirada do suporte⁶. Esse comportamento sugere que esses médicos consideram ME diferente de morte.

Althabe também demonstrou, em estudo realizado em 16 UTIP da Argentina, uma incapacidade dos médicos intensivistas pediátricos em aceitar ME como a morte do indivíduo. Isso foi observado nos 52 casos de ME, em que 100% dos casos tiveram o suporte ventilatório mantido e, em 82%, o suporte inotrópico¹². Portanto, muito há que ser esclarecido, discutido e desmistificado, tanto na comunidade médica quanto leiga.

Em relação à doação de órgãos, observamos neste estudo uma baixíssima incidência, de apenas seis pacientes doadores (9,8%), demonstrando a falta de engajamento das equipes médicas nessas iniciativas. Chama atenção essa atitude descomprometida das equipes médicas avaliadas, visto que as Regiões Sul e Sudeste são os maiores centros de programas de transplante de órgãos do Brasil. Além disso, os pacientes com ME secundária a traumatismo craniano não foram doadores em nenhum dos hospitais estudados, o que parece uma incoerência, já que o traumatismo cranioencefálico (TCE) é considerado uma das principais injúrias que levam à doação¹⁷⁻¹⁹. Morris, por exemplo, descreveu 40 pacientes pediátricos com TCE e ME, sendo que mais de 50% foram doadores, e a principal causa para não doação foi a recusa da família²⁰. Nos pacientes estudados, não temos como identificar se algumas famílias chegaram a ser consultadas sobre doação ou se nem houve interesse em comunicar o óbito às equipes captadoras de órgãos.

Este estudo, como a maioria dos estudos retrospectivos sobre final de vida, apresenta algumas limitações relacionadas à metodologia. Por tratar-se de um estudo baseado nos dados descritos no prontuário, não há como afastar a possibilidade de haver algum vício de coleta. Tentando minimizar esse risco, elaboramos um protocolo com questões fechadas e objetivas. Mesmo considerando esses possíveis vícios inerentes à metodologia, observamos que os dados apresentados são semelhantes a estudos sobre ME realizados em outros países^{6,9,19}.

Assuntos relacionados à morte ainda representam um tabu em nosso meio. Por isso mesmo, a discussão de dados relacionados à ME tanto em crianças como em adultos e as condutas adotadas a seguir podem representar o passo inicial para uma ampla discussão sobre aspectos éticos e morais que envolvem o final de vida, como dignidade frente à morte, responsabilidade e alocação justa de recursos em pacientes terminais, maior envolvimento nos programas de transplantes, relação médico-paciente-família baseada em mútua confi-

ança e honestidade, bem como a desmistificação de fantasias. Nesta pesquisa, a dificuldade em relação ao diagnóstico de ME e a posterior conduta tomada alertam para a necessidade de uma mudança urgente de comportamento em relação ao final de vida desses pacientes.

Membros do Núcleo de Estudos em Ética em Pediatria, Brasil (NEEP-Br)

Carolina Amoretti, RS, UTIP do Hospital de Clínicas de Porto Alegre; Gleiber Rodrigues, RS, UTIP do Hospital de Clínicas de Porto Alegre; Lisandra Xavier, RS, UTIP do Hospital de Clínicas de Porto Alegre; Graziela de Araújo, SP, UTIP do Instituto da Criança, USP; Débora Oliveira, SP, UTIP do Instituto da Criança, USP; Claudio Fauzine, SP, UTIP do Instituto da Criança, USP; Jose Carlos Fernandes, SP, UTIP do Hospital Universitário, USP; Manuela Borges, BA, Hospital da Criança OSID; Luanda Costa, BA, Hospital da Criança OSID; Carine Junqueira, BA, UTIP do Hospital São Rafael; Valdi Junior, BA, UTIP do Hospital São Rafael; Rodrigo Athanasio, BA, UTIP do Hospital São Rafael; Estela Rocha, BA, UTIP do Hospital São Rafael; Maria Bernadete Lessa, BA, UTIP do Hospital Ernesto Simões Filho.

Referências

1. Troug RD, Robinson WM. Role of brain death and the dead-donor rule in the ethics of organ transplantation. *Crit Care Med*. 2003;31:2391-6.
2. Guidelines for the determination of death. Report of the medical consultants on the diagnosis of death to the President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research. *JAMA*. 1981;246:2184-6.
3. Lazar NM, Shemie S, Webster GC, Dieckens BM. Bioethics for clinicians: Brain death. *CMAJ*. 2001;164:833-6.
4. Wijdicks EF. The diagnosis of brain death. *N Engl J Med*. 2001;344:1215-21.
5. Joffe AR, Anton N. Brain death: understanding of the conceptual basis by pediatric intensivists in Canada. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006;160:747-52.
6. Brasil, Conselho Federal de Medicina. Resolução 1480, de 8 de agosto de 1997. http://www.portalmedico.org.br/resolucoes/cfm/1997/1480_1997.htm. Acesso: 6/11/2006.
7. Inwald D, Jacobovits I, Petros A. Brain stem death: managing care when accepted medical guidelines and religious beliefs are in conflict. Consideration and promise are possible. *BMJ*. 2000;320:1266-7.
8. Brasil, Conselho Federal de Medicina. Lei 9434, de 4 de fevereiro de 1997. http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L9434.htm. Acesso: 6/11/2006.
9. Gonzáles NF, Fernández MF, Galán CR, Torre CA, Villanueva MA, Cuervo MS. Muerte encefálica y donación en población infantil. *An Pediatr (Barc)*. 2004;60:450-3.
10. Lago PM, Piva J, Kipper D, Garcia PC, Pretto C, Giongo M, et al. Limitação de suporte de vida em três unidades de terapia intensiva pediátrica do sul do Brasil. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81:111-7.

11. Kipper DJ, Piva JP, Garcia PC, Einloft PR, Bruno F, Lago P, et al. Evolution of the medical practices and modes of death on pediatric intensive care in southern Brazil. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6:258-63.
12. Althabe M, Cardigni G, Vassalo JC, Allende D, Berrueta M, Codermatz M, et al. Dying in the Intensive Care Unit: collaborative multicenter study about forgoing life-sustaining treatment in Argentine Pediatric Intensive Care Units. *Pediatr Crit Care Med*. 2003;4:164-9.
13. Senouci K, Guerrini P, Diene E, Atinault A, Claquin J, Bonnet F, et al. A survey on patients admitted in severe coma: implications for brain death identification and organ donation. *Intensive Care Med*. 2004;30:38-44.
14. Zawistowski CA, DeVita MA. A descriptive study of children dying in the pediatric intensive care unit after withdrawal of life-sustaining treatment. *Pediatr Crit Care Med*. 2004;5:216-23.
15. Kipper D, Loch J, Piva JP. Dilemas éticos, morais e legais em UTIP. In: Piva J, Garcia P. *Medicina intensiva em pediatria*. Rio de Janeiro: Revinter; 2005. p. 753-71.
16. Piva JP, Garcia PC, Kipper DJ, Einloft P, Fiori R, Dias F. Resolução sobre morte cerebral em UTI. *J Pediatr (Rio J)*. 1998;74:347-8.
17. Tsai E, Shemie SD, Cox PN, Furst S, McCarthy L, Hebert D. Organ donation in children: role of pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med*. 2000;1:156-60.
18. Kompanje EJ, Bakker J, Slicker FJ, Ijzermans JN, Maas AI. Organ donation and unused potential donation in traumatic brain injury, subarachnoid haemorrhage and intracerebral hemorrhage. *Intensive Care Med*. 2006;32:217-22.
19. Opdam HI, Silvester W. Identifying the potential organ donor: an audit of hospital deaths. *Intensive Care Med*. 2004;30:1390-7.
20. Morris K, Tasker R, Parslow R, Forsyth R, Hawley C. Organ donation in pediatric traumatic brain injury. *Intensive Care Med*. 2006;32:1458.

Correspondência:

Patrícia Miranda Lago
 Rua Furriel Luis Vargas 238/201
 CEP 90470130 – Porto Alegre, RS
 Tel.: /Fax: (51) 3333.4462, (51) 9678.0431
 E-mail: lagopatricia@terra.com.br