

LETÍCIA MAGALHÃES COSTA

DISFUNÇÃO DIASTÓLICA NO CHOQUE SÉPTICO E NA SEPSE GRAVE EM
PACIENTES NA UTI PEDIÁTRICA DO HMIB

SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL

HOSPITAL MATERNO INFANTIL DE BRASÍLIA

UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA

Brasília-DF

2017

SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL
HOSPITAL MATERNO INFANTIL DE BRASÍLIA
UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA

LETÍCIA MAGALHÃES COSTA

DISFUNÇÃO DIASTÓLICA NO CHOQUE SÉPTICO E NA SEPSE GRAVE EM
PACIENTES NA UTI PEDIÁTRICA DO HMIB

Dissertação apresentada como requisito parcial para a conclusão da Residência Médica em Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital Materno Infantil de Brasília, da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal.

Orientadores: Juliana Duarte Diniz

Andersen Othon Rocha Fernandes

Brasília – DF

2017

LETÍCIA MAGALHÃES COSTA

DISFUNÇÃO DIASTÓLICA NO CHOQUE SÉPTICO E NA SEPSE GRAVE EM
PACIENTES NA UTI PEDIÁTRICA DO HMIB

Dissertação apresentada como requisito parcial para a conclusão da Residência Médica em Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital Materno Infantil de Brasília, da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal.

Aprovado em Fevereiro/2017

BANCA EXAMINADORA

Orientadores: Juliana Duarte Diniz e Andersen Othon Rocha Fernandes

1º Avaliador

2º Avaliador

COSTA, Letícia Magalhães

Disfunção diastólica no choque séptico e na sepse grave em pacientes da UTI Pediátrica do HMIB / Letícia Magalhães Costa – Brasília - DF, 2017.

ii,13 f.

Orientadores: Andersen Othon Rocha Fernandes e Juliana Duarte Diniz

Dissertação apresentada como requisito parcial para a conclusão da Residência Médica em Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital Materno Infantil de Brasília, da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal.

1. Choque séptico. 2. Sepse grave. 3. Disfunção diastólica. 4. Ecocardiograma funcional. I. Costa, Letícia Magalhães. II. Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal. III. Disfunção diastólica no choque séptico e na sepse grave em pacientes da UTI Pediátrica do HMIB.

AGRADECIMENTOS

O primeiro agradecimento é para os pacientes, eles são a maior fonte de aprendizado em qualquer projeto médico.

Agradeço aos meus orientadores por terem aceitado fazer este estudo e pela ajuda que me deram ao longo da execução dele. Eu aprendi muito. Obrigada!

“Nas mãos de um mestre nada é improdutivo, para tudo ele encontra utilidade.”

Recebi esta frase em um biscoito da sorte após um almoço chinês e pensei no Dr. Alexandre Serafim. Grande mestre Serafim, muito obrigada pelos ensinamentos, pelas sugestões e ideias sempre brilhantes.

Por último, mas não menos importante, agradeço ao Dani (meu amor) pela paciência e pela ajuda tecnológica.

SUMÁRIO

ARTIGO	4
Resumo	4
<i>Abstract</i>	4
Introdução	5
Objetivos	6
Métodos	6
Resultados	7
Discussão	12
Conclusão	14
Referências	14
ANEXO 1 – VALORES DE REFERÊNCIA	16

Disfunção diastólica no choque séptico e na sepse grave em pacientes da UTI Pediátrica do HMIB

Diastolic dysfunction in septic shock and severe sepsis in patients of the HMIB Pediatric ICU

Letícia Magalhães Costa, Andersen Othon Rocha Fernandes, Juliana Duarte Diniz

RESUMO

Introdução: A disfunção cardíaca é componente importante da patologia do choque séptico ou sepse grave. Sabe-se que ela pode ser sistólica e/ou diastólica. Existem poucos estudos avaliando a miocardiopatia séptica em crianças, especialmente o papel da disfunção diastólica no desfecho do choque ou sepse grave.

Objetivos: identificar se há disfunção diastólica no choque séptico pediátrico e se este achado tem valor prognóstico nestes pacientes. Definir medidas de monitorização para estes pacientes.

Métodos: Estudo de coorte prospectivo observacional realizado na UTI Pediátrica do HMIB em Brasília. Crianças com choque séptico ou sepse grave foram avaliadas por meio de medidas ecocardiográficas, exames clínico e laboratoriais. As medidas avaliadas foram onda E, onda A, Relação E/A, tempo de desaceleração da onda E e relação E/VTI mitral. Os dados encontrados foram comparados com lactato e PEEP. Os desfechos primários foram tempo de ventilação mecânica, escore inotrópico e mortalidade. Todas as medidas foram obtidas com o aparelho de Ultrassom portátil da unidade.

Resultados: As médias das medidas ecocardiográficas foram menores nos pacientes do grupo dos não sobreviventes, porém esta diferença não teve relevância estatística. O tempo de desaceleração da onda E e a relação E/VTIm se mostraram medidas sensíveis para disfunção diastólica nos pacientes estudados e são medidas de fácil execução, podendo ser utilizadas como monitorização destes doentes.

Conclusão: Não foi possível correlacionar os achados ecocardiográficos com os desfechos mortalidade, tempo de VM e escore inotrópico. O estudo teve limitações como pequena amostra de pacientes e uso de ventilação mecânica, além disso, o método Doppler Pulsado não é o mais adequado para avaliar relaxamento ventricular.

Palavras-chave: 1. Choque séptico. 2. Sepse grave. 3. Disfunção diastólica. 4. Ecocardiograma funcional.

ABSTRACT

Introduction: The cardiac dysfunction is an important component in the pathology of sepsis and septic shock. It is known that it can be systolic and/or diastolic. There are few studies regarding septic myocardiopathy in children, specially the roll of diastolic dysfunction.

Objectives: to identify if there is diastolic dysfunction in pediatric septic shock and if this dysfunction has prognostic value. To define monitoring measures for this group of patients.

Methods: Observational prospective cohort study, made in the Pediatric ICU of HMIB in Brasília. Children with severe sepsis or septic shock were analyzed with echocardiography measures, clinic and laboratorial exams. We measured E wave, A wave, relation E/A, deceleration time of E wave and relation E/VTI mitral. We compared the findings with lactate and PEEP. The primary outcomes were ventilation time, inotropic score and mortality. We used the portable Ultrasound device that belongs to the Unit.

Results: the median measures in patients who died were smaller than in survivors but this difference didn't have statistical significance. The deceleration time of E wave and the relation E/VTIm appear to be sensible measures to diastolic dysfunction. We believe that they can be used as monitoring measures for this group of patients.

Conclusions: It was not possible to correlate the echocardiography findings with the primary outcomes. The study limitations were small sample of patients, the use of mechanical ventilation and the use of Pulsed Doppler. The most adequate method to analyze ventricular filling is Tissue Doppler.

Keywords: 1. Septic shock. 2. Sepsis. 3. Diastolic dysfunction. 4. Echocardiogram.

Introdução

Define-se Sepse como Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SRIS) associada a infecção presumida ou comprovada, e sepse grave como sepse acompanhada de disfunção orgânica (oligúria, alteração aguda do estado mental, hipoxemia, acidose, hipotensão). Choque séptico é definido como sepse e disfunção cardiovascular (hipotensão e/ou necessidade de droga vasoativa para manter pressão arterial normal e/ou dois dos seguintes: acidose metabólica inexplicada; lactato maior que duas vezes o limite superior da normalidade; oligúria; perfusão periférica lenta).

A sepse é grande causa de morbimortalidade na faixa etária pediátrica. A disfunção miocárdica é componente importante da fisiopatologia do choque séptico e pode ser sistólica, diastólica ou mista.¹ A cardiomiopatia séptica pode resultar de lesão celular inflamatória, má perfusão miocárdica e/ou injúria pulmonar.^{2,3} Geralmente, a lesão sistólica se deve a dilatação ventricular devido aumento de demanda do trabalho cardíaco.^{2,4} Esta alteração pode ser reversível e heterogênea.^{5,6} Diversos estudos mostraram que a fração de ejeção não tem boa correlação com mortalidade em pacientes sépticos.⁷ Cerca de 50% dos pacientes tem fração de ejeção normal no choque séptico.⁸ A disfunção diastólica no choque séptico é ainda menos caracterizada. Existe a demonstração em estudos prévios de um padrão anormal no relaxamento ventricular.⁹ Acredita-se que este padrão possa interferir na performance de sobreviventes e não-sobreviventes. Relação entre disfunção diastólica com mortalidade tem sido sugerida em estudos e metanálises.¹⁰

O ecocardiograma é o método mais largamente utilizado para avaliação destas alterações miocárdicas, visto que é de fácil execução, baixo custo e indolor. Medidas do Doppler pulsado, como relação E/A, tempo de desaceleração da onda E e relação E/VTI foram utilizadas por Munt *et al.* em um estudo com pacientes adultos. As medidas acima mostraram alta sensibilidade em prever mortalidade no grupo estudado. Na população pediátrica, existem poucos estudos ecocardiográficos avaliando a disfunção miocárdica na sepse, especialmente a diastólica. No presente trabalho, buscou-se analisar nossa população infantil e avaliar o uso da ecocardiografia para desenhar um perfil clínico e relacionar os achados com mortalidade. Acabamos extrapolando conhecimentos de estudos em adultos.

Realizaram-se medidas da função diastólica do ventrículo esquerdo pelo Doppler pulsado na válvula mitral: velocidade das ondas E (enchimento ventricular rápido) e A (sístole atrial), relação E/A da válvula mitral, tempo de desaceleração da onda E e relação E/VTI da válvula mitral, sendo VTI a soma da integral do fluxo mitral. Os valores de referência utilizados foram baseados em Z score de acordo com a superfície corpórea dos pacientes¹² (vide anexos). Foi considerada normal relação E/A entre Z score -2 e +2 e anormal se Z score menor que -2. Esta relação anormal indica alteração no relaxamento ventricular,¹³ pois mostra que o átrio esquerdo teve contração aumentada para encher o ventrículo esquerdo. O tempo de desaceleração da onda E é o tempo necessário para esvaziamento rápido do átrio no ventrículo e o valor também é normal se estiver entre Z score -2 e +2. Tempo de

desaceleração curto (menor que Z score -2) indica alteração de complacência ventricular e é um sinal de disfunção diastólica grau 2-4. Estudos anteriores mostram que esta medida é mais sensível para detecção de lesão diastólica.¹³ A relação E/VTI é uma medida indireta das pressões de enchimento do ventrículo esquerdo e utilizamos o valor de referência para pacientes adultos (5 +/- 1), visto que se encontrou referência desta medida em pacientes pediátricos. A lesão diastólica ventricular cursa com alterações no relaxamento (grau 1/leve) e posteriormente na complacência (graus 2-4/moderada-grave). A relação E/A reduzida (anormal) evidencia lesão grau 1 (alteração de relaxamento ventricular) e a tendência do tempo de desaceleração era a de ser mais longo. Quando encontramos tempos mais curtos, estamos frente a lesões grau 2-4: alterações de complacência do VE.¹⁴

Objetivos

O objetivo geral foi identificar se há disfunção diastólica no choque séptico e na sepse grave pediátricos e se este achado tem valor prognóstico nos pacientes. Os objetivos específicos foram elaborar um perfil da disfunção diastólica no choque séptico pediátrico a fim de melhorar a abordagem e o tratamento dessas crianças, além de definir novas medidas de monitorização ecocardiográfica para este grupo de paciente.

Métodos

O estudo foi realizado em Brasília-DF, na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital Materno Infantil de Brasília (UTIP-HMIB). O serviço possui 16 leitos e atende

pacientes pediátricos, criticamente enfermos, de perfil clínico e cirúrgico.

Trata-se de um estudo de coorte prospectivo observacional. Pacientes admitidos em choque séptico/sepse grave ou que evoluíram para choque séptico/sepse grave na internação foram avaliados por meio de medidas ecocardiográficas, exame clínico e laboratorial. Os desfechos primários avaliados foram avaliação da evolução do choque por meio de escore inotrópico, tempo de ventilação mecânica e mortalidade.

O aparelho de Ultrassom utilizado foi um Logic E portátil da marca GE, ano de fabricação 2011, que não dispõe da função Doppler Tecidual. A aferição das medidas propostas (relação E/A, tempo de desaceleração da onda E e relação E/VTI) foi feita nas primeiras 24 horas de internação dos pacientes incluídos e repetida 7 a 10 dias depois (com o objetivo de avaliar se houve reversibilidade da lesão neste período). As medidas ecocardiográficas foram correlacionadas com tempo de ventilação mecânica, uso de aminas vasoativas (escore inotrópico) e mortalidade dos pacientes no período do estudo.

O planejamento foi que as medidas fossem feitas por duas médicas da equipe da UTIP (a residente pesquisadora e a orientadora). O exame foi feito com transdutor setorial, no eixo apical quatro câmaras, colocando-se o Doppler pulsado acima da valva mitral e medindo-se as ondas E, A, tempo de desaceleração da onda E e VTI da mitral. O aparelho calculou a relação E/A, tempo de desaceleração da onda E e a pesquisadora calculou a relação E/VTIm. Para o cálculo do escore de inotrópico, usou-se a fórmula: $1 \times \text{dose da dobutamina } (\mu\text{g/kg/min}) + 15 \times$

milrinona ($\mu\text{kg}/\text{min}$) + 100 x adrenalina ($\mu\text{kg}/\text{min}$) + 100 x noradrenalina ($\mu\text{kg}/\text{min}$) + 1000 x vasopressina ($\text{U}/\text{kg}/\text{min}$).¹⁵

Foram incluídos no presente estudo todas crianças internadas na UTIP do HMIB no período de março a dezembro de 2016 admitidas com sepse grave ou choque séptico ou que evoluíram com sepse grave ou choque séptico em algum momento da internação. Os pacientes excluídos do estudo foram os lactentes menores de 3 meses, pela imaturidade miocárdica; os portadores de cardiopatia pulmonar diastólica prévia; cardiopatia univentricular; hipertensão prévia; disfunção de valva mitral e aqueles sem janela ecocardiográfica.

Os dados foram divididos por paciente, identificando-os por número, por meio de tabelas feitas no programa Microsoft Excel 365®. Foi empregada comparação entre todos os dados coletados dos pacientes e análise estatística descrita abaixo.

A análise estatística para variáveis quantitativas utilizou o Teste de Spearman e a comparação de médias foi feita com ANOVA e Kruskal-Wallis. Para variáveis qualitativas, utilizou-se o Teste de Fisher, considerando-se significativo valor $p < 0,05$. Todas análises feitas em Software Free R®.¹⁶

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da

Secretaria de Saúde do Distrito Federal, tendo como base a Resolução 196/96 CNS/MS. Número de aprovação: CAAE 57211016.9.0000.5553.

Resultados

No período de março a dezembro de 2016, 33 pacientes foram internados por sepse na UTIP HMIB: 16 foram incluídos no presente estudo e 17 foram excluídos por não preencherem os critérios de inclusão e/ou por impossibilidade de realização do exame (Figura 1)

O grupo estudado foi composto por 16 pacientes, onze (68,7%) do sexo masculino e 5 (31,3%) do sexo feminino. A faixa etária variou de 3 meses a 12 anos, sendo que 12 (75%) dos pacientes estudados tinham menos de 5 anos. Doze crianças (75%) apresentaram choque séptico e 4 (25%) eram portadoras de sepse grave. Os principais focos foram o pulmonar (37,5%) e o abdominal (18,7%), seguidos de outros (ITU, meningite, dengue, choque tóxico e febre reumática). Apenas 3 pacientes tinham condições preexistentes ao quadro séptico, que eram Leucemia Mieloide Aguda, Cardite reumática e Síndrome do Intestino curto (Tabela 1).

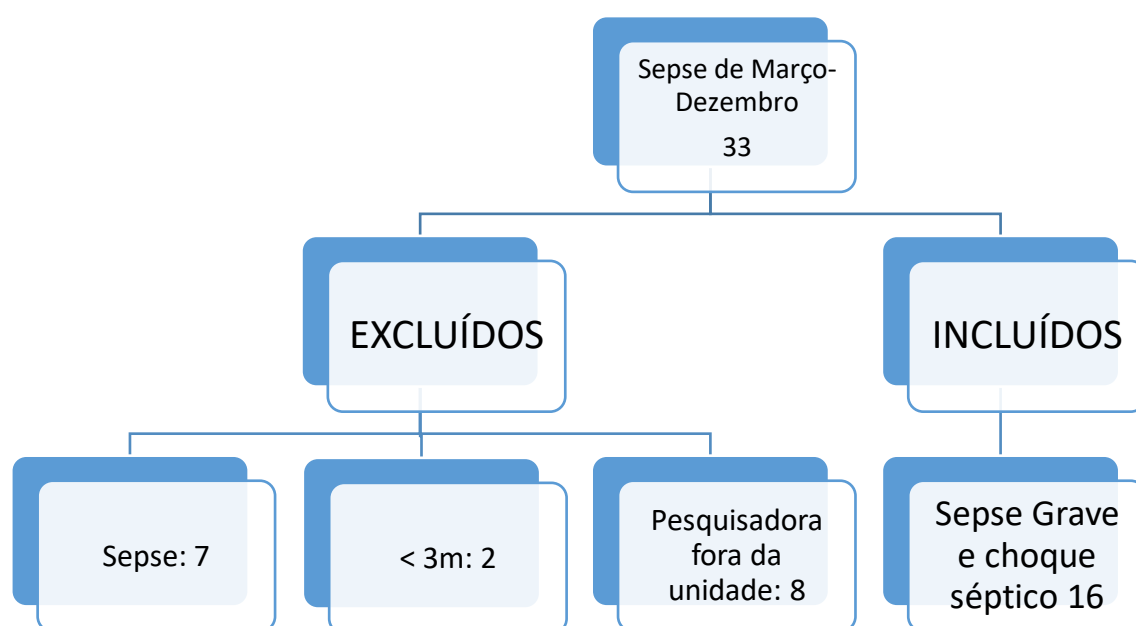


Figura 1 – Fluxograma de inclusão de pacientes na amostra.

Tabela 1 – Perfil da amostra

Sexo	
Masculino	11 (68,7%)
Feminino	5 (31,3%)
Idade	
3-12m	5 (31,25%)
1-4a	7 (43,75%)
4-12a	4 (25%)
Diagnóstico	
Choque séptico	12 (75%)
Pneumonia	6 (37,5%)
Abdominal	3 (18,7%)
ITU	1 (6,2%)
Meningite/meningococcemia	2 (12,5%)
Dengue	1 (6,2%)
Neutropenia febril	1 (6,2%)
Tóxico	1 (6,2%)
Cardite reumática	1 (6,2%)
Sepse grave	4 (25%)
Pneumonia	2
Meningite/meningococcemia	1
Abdominal	1
Condições pré-existentes	3 (18,75%)
LMA	1 (33%)
Cardite reumática	1 (33%)
Sd do intestino curto	1 (33%)

Dos 16 pacientes, 2 (12,5%) não sobreviveram ao quadro agudo de choque séptico. Ambos tinham elevados escores inotrópicos e um deles tinha lactato muito elevado. O HMIB ficou um período sem medidas de lactato e 3 (18,7%) pacientes do grupo dos sobreviventes não tiveram lactato registrado. Duas crianças (12,5%) não ficaram em ventilação mecânica e 3 (18,7%) crianças não receberam drogas vasoativas no período estudado. Já nos não sobreviventes (2 pacientes), tivemos somente um lactato registrado e era bastante elevado (9 vezes o normal).

Os achados ecocardiográficos analisados foram relação E/A, Tempo de desaceleração da onda E e relação E/VTm. Percebe-se que 85% dos pacientes tiveram lesão diastólica quando consideramos o tempo de desaceleração da onda E. Pudemos perceber que a relação E/A foi normal em 15 crianças (93%) e o único paciente com relação alterada foi um dos não sobreviventes. Já o tempo de desaceleração da onda E não foi medido em 3

crianças e foi anormal em 11 pacientes (85%) da amostra medida. As medidas da relação E/VTI foram obtidas em 14 pacientes e 11 (78,5%) foram anormais (ressalva-se que utilizamos referências para pacientes adultos). Outro dado observado foi que as medidas de relação E/A se mantiveram no segundo estudo ecocardiográfico. Dois pacientes que tinham Tempo de desaceleração da onda E normal no primeiro exame, apresentaram este tempo anormal no segundo. Já a relação E/VTIm normalizou em 2 pacientes no segundo exame. Cinco pacientes não tiveram exame repetido por alta da unidade antes de 7 dias do primeiro exame, 2 porque faleceram e 2 por perda de seguimento.

A Tabela 2 mostra as comparações de médias de todas as variáveis. Podemos observar que a relação E/A é inversamente proporcional às medidas de PEEP com p-valor 0,04. Já o lactato tem relação diretamente proporcional com escore inotrópico com p-valor 0,05.

Tabela 2 – Correlação de Spearman entre as variáveis estudadas

Variável	Correlação de Spearman	Relação E/A	Tempo de Desaceleração (ms)	E/VTI	Lactato	PEEP	Tempo de ventilação (dias)	Escore Inotrópico
Relação E/A	Coeficiente	1,000	0,302	-0,202	0,467	-0,509	-0,283	0,120
	p-valor	.	0,316	0,453	0,125	0,044*	0,289	0,657
Tempo de Desaceleração (ms)	Coeficiente	0,302	1,000	-0,257	0,389	0,383	0,006	0,447
	p-valor	0,316	.	0,396	0,266	0,196	0,986	0,126
E/VTI	Coeficiente	-0,202	-0,257	1,000	-0,058	-0,068	0,299	-0,118
	p-valor	0,453	0,396	.	0,858	0,801	0,260	0,664
Lactato	Coeficiente	0,467	0,389	-0,058	1,000	0,193	-0,239	0,749
	p-valor	0,125	0,266	0,858	.	0,549	0,454	0,005**
PEEP	Coeficiente	-0,509	0,383	-0,068	0,193	1,000	0,204	0,446
	p-valor	0,044*	0,196	0,801	0,549	.	0,449	0,083
Tempo de ventilação (dias)	Coeficiente	-0,283	0,006	0,299	-0,239	0,204	1,000	-0,333
	p-valor	0,289	0,986	0,260	0,454	0,449	.	0,207
Escore Inotrópico	Coeficiente	0,120	0,447	-0,118	0,749	0,446	-0,333	1,000
	p-valor	0,657	0,126	0,664	0,005**	0,083	0,207	.

A Tabela 3 mostra que as médias das estatisticamente significativos (p-valores variáveis estudadas são menores nos elevados) quando se comparam as medidas de ecocardiograma com óbito e sexo. As pequenas diferenças de médias entre sexos variáveis que têm relação estatisticamente comprovada são PEEP com óbito e escore mostram que estes achados não são inotrópico com óbito.

Tabela 3 - Média e desvio padrão das variáveis por sexo e óbito

Variável	Sexo				Óbito			
	F		M		Sim		Não	
	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP
Relação E/A	1,232	0,465	1,499	0,775	1,075	0,530	1,464	0,711
Tempo de Desaceleração (ms)	71,5	36,747	56,666	16,776	63,500	9,192	62,090	28,828
E/VTI	6,65	0,652	8,180	0,976	1,075	0,530	1,464	0,711
Lactato	1,125	0,745	2,200	3,445	9,200	-	1,063	0,623
PEEP	7,25	0,957	5,500	9,900	9,500	0,700	5,857	2,684
Tempo de ventilação (dias)	5,75	4,112	3,833	2,857	1,500	0,707	6,714	6,966
Escore Inotrópico	18	24,899	79,363	136,034	340,000	130,107	20,214	18,786

Tabela 4: Comparação de média entre variáveis e óbito

Variável	Teste Utilizado	Estatística do teste	P-valor
Relação E/A	Kruskal-Wallis	0,63	0,427
Tempo de Desaceleração (ms)	ANOVA	0,004	0,948
E/VTI	ANOVA	0,392	0,543
Lactato	Kruskal-Wallis	2,565	0,109
PEEP	Kruskal-Wallis	5,114	0,023*
Tempo de ventilação (dias)	Kruskal-Wallis	1,865	0,172
Escore Inotrópico	Kruskal-Wallis	5,052	0,024*

* Médias estatisticamente diferentes com um nível de significância de 5%.

Tabela 5: Comparação de média entre variáveis e sexo

Variável	Teste Utilizado	Estatística do teste	P-valor
Relação E/A	Kruskal-Wallis	0,157	0,691
Tempo de Desaceleração (ms)	ANOVA	0,679	0,427
E/VTI	ANOVA	4,061	0,168
Lactato	Kruskal-Wallis	0,116	0,732
PEEP	Kruskal-Wallis	0,332	0,564
Tempo de ventilação (dias)	Kruskal-Wallis	1,892	0,168
Escore Inotrópico	Kruskal-Wallis	1,312	0,252

A Tabela 6 retrata que não houve relação significativa entre óbito com os Z escores anormais da relação E/A, tempo de

desaceleração da onda E e da relação E/VTI.

Tabela 6: análise de associação (Fisher) entre óbito e Z scores

	Z escore anormal na relação E/A	Z escore anormal na onda E	Z escore anormal na relação E/VTI
	P-valor	P-valor	P-valor
Óbito	0,125	1	0,541

Os outros desfechos estudados foram tempo de ventilação mecânica e escore inotrópico. Foi observado que o tempo de ventilação mecânica foi mais curto nos pacientes que faleceram. Já o escore inotrópico teve relação direta e significativa

com mortalidade (vide Tabela 3). Quando comparamos estes desfechos com os Z escores utilizados, observamos que não foi encontrada relação com significância estatística (Tabela 7).

Tabela 7: análise de associação entre Tempo de ventilação mecânica/Escore inotrópico e Z scores.

Variável	Teste Utilizado	Z escore anormal na relação E/A		Z escore anormal na onda E		Z escore anormal na relação E/VTI	
		Estatística do teste	P-valor	Estatística do teste	P-valor	Estatística do teste	P-valor
Tempo de ventilação (dias)	Kruskal-Wallis	1,457	0,227	0,646	0,724	4,961	0,083
Escore Inotrópico	Kruskal-Wallis	2,033	0,153	3,274	0,194	1,913	0,384

Discussão

Após as análises estatísticas, observamos relação entre escore inotrópico com gravidade e óbito. Como já esperado, pacientes mais graves e que evoluíram para óbito necessitaram uso de doses mais elevadas de medicamentos inotrópicos. Outra relação observada foi entre a medida ecocardiográfica E/A e a PEEP. Quanto maior a PEEP, menor a relação E/A. Isso se dá pois o aumento da pressão torácica reduz retorno venoso e gera um aumento da onda A (sístole atrial para enchimento ventricular). Esta relação já era esperada e é uma das limitações do nosso estudo visto que pressões torácicas alteram o retorno venoso e, consequentemente, o relaxamento e enchimento ventricular. Ainda sobre a PEEP, notamos que valores elevados também se correlacionaram diretamente com mortalidade. Este achado está em concordância com a literatura prévia de que PEEP elevada é geralmente necessária em pacientes mais graves e com evolução desfavorável. Um quarto dado importante foi a relação diretamente proporcional encontrada entre lactato e escore inotrópico. Nota-se que pacientes com lactato elevado tiveram escores

inotrópicos elevados também, mais um dado a favor do uso de lactato como marcador de gravidade no choque séptico. O tempo de ventilação mecânica foi mais curto no grupo dos não sobreviventes pois eles faleceram em 2 dias de internação ainda sob dependência de ventilação.

A lesão diastólica se mostrou presente em 85% dos pacientes estudados e podemos dizer que ela ocorre na sepse grave e choque séptico pediátricos. Quando consideramos o tempo de desaceleração da onda E, 85% das crianças tiveram valores anormais de acordo com Z score baseado em superfície corporal. As comparações mostram que as médias encontradas em sobreviventes foram maiores do que as médias nos não-sobreviventes, porém esta diferença não teve significância estatística, o que pode se dever ao pequeno tamanho da amostra. O tempo de desaceleração foi mais curto do que o esperado em praticamente todos os pacientes estudados. Este padrão é sinal de redução da complacência ventricular. Uma análise que pode ser feita é que, aparentemente, encontramos uma medida sensível de lesão diastólica graus 2-4. Este achado (alta sensibilidade) é compatível com os resultados de estudos prévios realizados em adultos.

Quanto à reversibilidade, não pudemos concluir muito em relação a nenhuma medida realizada visto que perdemos seguimento da maioria das crianças e a segunda ecocardiografia não foi realizada. Foi possível realizar o segundo exame somente em 7 crianças do estudo, então testes estatísticos não foram aplicados nos resultados obtidos.

A segunda medida estudada foi a relação E/A. À primeira vista, notamos que um dos não-sobreviventes teve resultado anormal segundo o Z escore utilizado. Na comparação de médias, foi observado que a medida também foi menor no grupo dos não sobreviventes. No entanto, estes achados também não tiveram significância estatística. Novamente o tamanho amostral reduzido pode ter influenciado no resultado, mas também deve-se considerar o fato de que a maioria das crianças estudadas estava sob ventilação mecânica. Como já foi exposto acima, a PEEP influencia as pressões torácicas e cardíacas e pode ser considerada um viés sobre esta variável estudada.

A terceira variável foi a relação E/VTIm que é uma medida de enchimento ventricular rápido e integral do fluxo mitral em toda a diástole. Esta medida nos dá uma ideia sobre a capacidade e as pressões de enchimento ventricular. A relação E/VTIm foi alterada em 78% das crianças estudadas. Acreditamos que ela também possa ser uma medida sensível de lesão diastólica, porém deve-se ressaltar que utilizamos valores de referência recomendados para adultos. Não encontramos escores de referência para esta medida na população pediátrica. Na comparação de médias, o grupo dos não-sobreviventes teve médias inferiores da relação E/VTIm, mas a análise estatística

também não mostrou relevância. O presente estudo deu indícios de que estas medidas possam ser sensíveis na detecção de disfunção diastólica em crianças sépticas e de sua correlação delas com gravidade. Tudo isto está de acordo com resultados de estudos semelhantes prévios. Talvez estejamos frente a medidas de fácil execução e com potencial para dar informações importantes sobre o estado cardíaco e diastólico dos nossos pacientes com sepse grave e/ou choque séptico.

Quando comparamos as medidas encontradas no segundo exame, notamos que não houve grandes mudanças. Isto pode ter sido afetado pela pequena quantidade de ecocardiogramas de seguimento realizados, mas também pode ser sinal de que talvez a lesão diastólica não se reverta em 7-10 dias do choque. A literatura mostra que existe reversibilidade bem documentada na contratilidade ventricular. Quanto às lesões de relaxamento e complacência do VE, alguns estudos mostraram que elas são reversíveis mas ainda não se sabe ao certo o tempo para a normalização. O pequeno número de exames repetidos aconteceu pois 31% dos pacientes tinham recebido alta da unidade antes de 7 dias após primeiro exame. Este dado nos mostra que resolvemos o quadro de choque/sepse grave em menos de uma semana, o que é um pouco menor do que o tempo médio de internação da nossa unidade, que é de 9 dias.

O nosso estudo teve alguns pontos fracos que devem ser considerados. Todos os exames foram realizados por médica residente em treinamento com ecocardiograma funcional e somente 2 exames foram revisados pela orientadora cardiologista/

ecocardiografista. Todas as medidas foram feitas com Doppler pulsado já que o nosso aparelho de Ultrassom não possui o Doppler tecidual, sendo este o método de escolha para avaliar relaxamento ventricular e suas pressões de enchimento. O HMIB ficou um período sem realizar lactato e alguns pacientes não tiveram registro deste dado. A nossa amostra foi pequena, apesar de ter sido compatível com nossa expectativa, e não foi possível repetir o exame de 9 pacientes por motivos de alta, transferência ou óbito. Logo, a análise de reversibilidade da lesão diastólica ficou muito prejudicada. Um viés do estudo foi o fato de um elevado percentual de pacientes (87,5% da amostra) estar sob ventilação mecânica no período que foram estudados, então as pressões torácicas aumentadas podem ter alterado retorno venoso e relaxamento/enchimento ventricular. Por último, as avaliações feitas com a relação E/VTIm foram baseadas em valores de referência de adultos. Houve perda de 8 pacientes que se enquadravam nos critérios de inclusão, pois eles foram atendidos em períodos em que a pesquisadora responsável pelo estudo estava fora da Unidade. Acreditamos que uma amostra maior poderia ter nos dado resultados mais consistentes. Fica a reflexão de que a Equipe toda pode treinar e passar a medir marcadores de lesão diastólica em todos os pacientes sépticos.

Conclusão

Este trabalho foi um estudo prospectivo observacional que contou com amostra pequena de pacientes com choque séptico e sepse grave na UTI Pediátrica do HMIB. Não foi possível correlacionar as medidas ecocardiográficas com os desfechos de mortalidade, tempo de ventilação mecânica e

escore inotrópico. Observamos que o tempo de desaceleração da onda E e a relação E/VTIm são medidas sensíveis para lesão diastólica no choque séptico e na sepse grave, podendo ser consideradas na avaliação destes pacientes. O estudo teve limitações como pequena amostra, a grande maioria dos pacientes estar em ventilação mecânica e o método Doppler pulsado não ser o mais adequado para avaliar relaxamento ventricular. Acreditamos que mais estudos com maior amostra de crianças poderão elucidar melhor o tipo de lesão diastólica e as repercussões dela no desfecho deste grupo de pacientes.

Referências bibliográficas

1. Poelaert J, Declerck C, Vogelaers D, Colardyn F. Left ventricular systolic and diastolic function in septic shock. *Intensive Care Med.* 1997; 23(5): 553-60.
2. Flynn A, Chokkalingam Mani B, Mather PJ. Sepsis-induced cardiomyopathy: a review of pathophysiologic mechanisms. *Heart Fail Rev.* 2010;15(6):605- 11.
3. Dantas VCS, Costa ELV. Um olhar para a função diastólica na sepse grave e no choque séptico. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2015; 27(4):307-8.
4. Parrillo JE: Pathogenic mechanisms of septic shock. *N Engl J Med.* 1993; 328(20): 1471-7
5. Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, Green MV, Natanson C, Frederick TM *et al.* Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med.* 1984;100(4):483-90.
6. Sepsis related cardiogenic shock. Sepsis related cardiogenic shock. *Crit Care Med.* 1990; 18: 1055-60

7. Sevilla Berrios RA, O'Horo JC, Velagapudi V, Pulido JN. Correlation of left ventricular systolic dysfunction determined by low ejection fraction and 30-day mortality in patients with severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *J Crit Care*. 2014; 29(4):495-9.
8. McLean AS. Echocardiography in shock management. *Crit Care*. 2016; 20: 275.
9. Jafri SM, Lavine S, Field BE, Bahorozian MT, Carlson RW. Left ventricular diastolic function in sepsis. *Crit Care Med*. 1990; 18: 709-14
10. Landesberg G, Gilon D, Meroz Y, Georgieva M, Levin PD, Goodman S *et al*. Diastolic dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock. *Eur Heart J*. 2012;33(7):895-903.
11. Munt B, Jue J, Gin K, Fenwick J, Tweeddale M. Diastolic filling in human severe sepsis: an echocardiographic study. *Crit Care Med*. 1998; 26(11):1829-33.
12. Dallaire F, Slorach C, Hui W, Sarkola T, Friedberg MK, Bradley TJ *et al*. Reference Values for Pulse Wave Doppler and Tissue Doppler Imaging in Pediatric Echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015; 8(2):e002167.
13. Rolando G, Espinoza EDV, Avid E, Welsh S, Pozo JD, Vasquez AR *et al*. Valor prognóstico da disfunção ventricular diastólica em pacientes com sepse grave e choque séptico. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2015; 27(4):333-9.
14. Horowitz ESK. Estudo Ecocardiográfico da Função Diastólica em Crianças. *Rev bras ecocar*. 2002; 15(3): 22-32.
15. Brierley J, Peters MJ. Distinct hemodynamic patterns of septic shock at presentation to pediatric intensive care. *Pediatrics* 2008; 122:752–9.
16. R Development Core Team, 2014. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <http://www.R-project.org>

ANEXO 1 – VALORES DE REFERÊNCIA

Valores de referência para Relação E/A (Figura 2) e Tempo de desaceleração da onda E (Figura 3) para Doppler de pulso em ecocardiografia pediátrica conforme gráficos de dispersão, distribuídos em Z escores de acordo com a superfície corporal (Linha sólida: $Z = 0$; linhas tracejadas: $Z = 2$ e -2 ; linhas pontilhadas: $Z = 3$ e -3)¹²

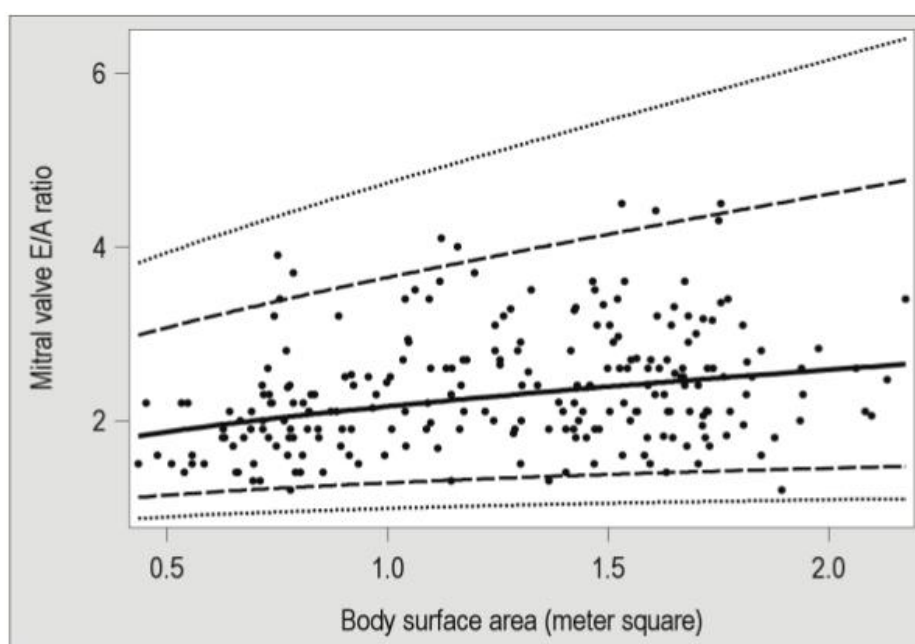


Figura 2 – Z escores para Relação E/A x superfície corporal

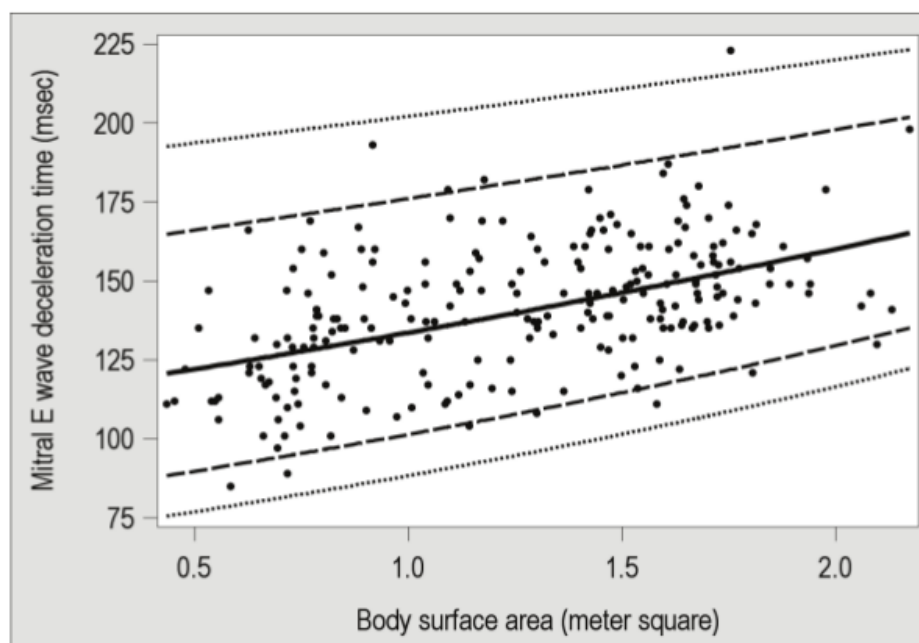


Figura 2 – Z escores para Tempo de desaceleração da onda E x superfície corporal