

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE

**AVALIAÇÃO DO *VASOACTIVE-INOTROPIC SCORE*
PARA PACIENTES COM CHOQUE SÉPTICO NA UTI
PEDIÁTRICA**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

IAN TEIXEIRA E SOUSA

Porto Alegre, Brasil

2020

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE

**AVALIAÇÃO DO VASOACTIVE-INOTROPIC SCORE
PARA PACIENTES COM CHOQUE SÉPTICO NA UTI
PEDIÁTRICA**

Orientador: Jefferson Pedro Piva

IAN TEIXEIRA E SOUSA

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre

Porto Alegre, Brasil

2020

CIP - Catalogação na Publicação

Sousa, Ian Teixeira e
Avaliação do Vasoactive-inotropic score para
pacientes com choque séptico na UTI pediátrica / Ian
Teixeira e Sousa. -- 2020.
64 f.
Orientador: Jefferson Pedro Piva.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente,
Porto Alegre, BR-RS, 2020.

1. Choque séptico. 2. Mortalidade. 3. Pediatria. 4.
Vasopressores. I. Piva, Jefferson Pedro, orient. II.
Título.

À minha família, força propulsora de minha vida, fonte inesgotável de amparo, carinho e compreensão. Especialmente à minha mãe, com toda a saudade de meu coração.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha esposa Thais, pelo amor e companheirismo, tendo embarcado de corpo e alma comigo nessa jornada ainda longa.

Agradeço a todos os meus irmãos, particularmente, à Yuri. Sem seu apoio constante, este trabalho não seria possível. Um intelecto primaz, um professor rígido, um irmão na essência da palavra.

Aos amigos que fiz nessa nova vida longe de minha terra natal, com os quais dividi momentos difíceis e pude contar com a amizade quando mais precisei

Ao professor Jefferson Piva, por toda a paciência para orientação, ensinando não só pelas palavras mas principalmente pelo exemplo

*“...my beautiful mother,
She told me, son in life you're gonna go far
If you do it right you'll love where you are*

*Just know
Wherever you go
You can always come home...”*

93 million miles
Jason Mraz

RESUMO

Objetivo: *Vasoactive-inotropic score* (VIS) já foi validado como ferramenta para predição de mortalidade em crianças submetidas à cirurgia cardíaca, mas com resultados conflitantes em outros grupos de pacientes. O objetivo deste estudo é avaliar o papel do VIS na avaliação de paciente com choque séptico na UTI pediátrica (UTIP) e sua correlação com mortalidade. **Desenho de estudo:** Coorte histórica. **Local:** UTI pediátrica de hospital universitário quaternário no Sul do Brasil. **Pacientes:** Pacientes entre 1 mês e 18 anos admitidos entre janeiro/2016 e julho/2018 com diagnóstico de choque séptico. **Intervenção:** Nenhuma. **Principais resultados:** Foram analisadas 181 admissões, com uma mortalidade de 28,7%. O VIS apresentou uma baixa capacidade discriminatória para predição de mortalidade nos pacientes com choque séptico, com a maior área sob a curva ROC de 0,69. Quando dicotomizado utilizando valores próximos a 20 ou 25, o VIS apresentou, entretanto, uma forte associação com mortalidade, com *odds ratio* entre 3,4 (IC 95%, 1,7-6,8) e 4,4 (IC 95%, 2,2-8,8), podendo representar a gravidade clínica desses pacientes. Referenciais mais altos, como 150 ou 200, como proposto em outros estudos, não conferiram ao escore maior valor preditivo ou incremento na força de associação. **Conclusão:** O VIS avalia principalmente o suporte hemodinâmico farmacológico, entretanto, não é capaz de predizer adequadamente a mortalidade de crianças com choque séptico. Como o choque séptico é uma entidade clínica complexa, multissistêmica, essa avaliação parcial é imprecisa e assim, incapaz de predizer mortalidade. Entretanto, VIS pode ser utilizado como marcador de gravidade clínica nesses pacientes, permitindo a comparação de grupos de crianças com choque séptico e alertando para a necessidade de se decidir por alternativas terapêuticas.

Palavras-chave: Choque; pediatria; mortalidade; vasopressores

ABSTRACT

Objective: The Vasoactive-inotropic score (VIS) has been successfully used to predict mortality in children submitted to cardiac surgery with controversial results in other groups of patients. The present study aims to evaluate the role of VIS for patients with septic shock in the PICU and its correlation with mortality. **Design:** Historical cohort. **Setting:** 13-bed pediatric ICU of a tertiary university hospital in South of Brazil. **Patients:** Patients between 1 month and 18 years old admitted between January 2016 and July 2018 with septic shock (SS). **Intervention:** None. **Main results:** 181 admissions due to SS were identified, with a mortality rate of 28.7%. VIS showed a poor discrimination capacity to mortality prediction, with an area under the ROC curve of 0.69. Adopting VIS values close to 20 or 25 were strongly associated with mortality, with an odds ratio ranging from 3.4 (95% CI, 1.7-6.8) to 4.4 (95% CI, 2.2-8.8), depending on the reporting cutoff. Increasing these thresholds to values such as 150 or 200, as proposed in other studies, were not associated with greater capacity to predict mortality or stronger association with it. **Conclusion:** VIS evaluates predominantly the cardiovascular pharmacological support, however, it was not able to accurately predict the mortality of children with SS. As SS is a complex clinical entity affecting multiple organs, this partial assessment is inaccurate to predict death. Otherwise, VIS can be used as a surrogate of severity of illness, enabling comparison between groups of children with SS and alerting for alternatives therapeutic options

Keywords: Shock; pediatrics; mortality; vasopressors

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figure 1: Inclusion diagram	37
Figure 2: Graphical comparison between VIS reporting cutoffs.....	40
Figure 3 - Odds ratio for each reporting strategy.....	41

LISTA DE TABELAS

Table 1: Demographics data	38
Table 2: VIS reporting cutoff comparison.....	39
Table 3: Strength of association between VIS and mortality controlling for possible covariables.....	42

LISTA DE ABREVIATURAS

AMP	Monofosfato de adenosina
AUC	<i>Area under the ROC curve</i>
CAAE	Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
CI	<i>Confidence interval</i>
DVA	Drogas vasoativas
IQR	<i>Interquartile range</i>
mL	Mililitro
PICU	<i>Pediatric Intensive Care Unit</i>
PIM-2	<i>Pediatric Index of Mortality 2</i>
RR	<i>Relative risk</i>
ROC	<i>Receiver operating characteristic</i>
SSS	<i>Septic Shock Score</i>
U/kg/min	unidades por quilo por minuto
UTIP	Unidade de Tratamento Intensivo Pediátrico
VIS	<i>Vasoactive-inotropic score</i>
µg/kg/min	micrograma por quilo por minuto

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	12
REVISÃO DE LITERATURA	13
Fisiopatologia e classificação do choque	13
Tratamento do choque séptico	14
Drogas vasoativas	15
Adrenalina	15
Dobutamina	16
Milrinona	17
Noradrenalina	18
Dopamina	18
Vasopressina	19
Avaliação objetiva do suporte hemodinâmico	20
O VIS para pacientes com choque séptico	21
JUSTIFICATIVA	24
OBJETIVOS	25
MÉTODO	26
Delineamento	26
Local	26
Período	26
População	26
Critérios de inclusão	26
Critérios de exclusão	26
Coleta de dados	27
Análise estatística	27
Cálculo amostral	28
Aspectos éticos	28
REFERÊNCIAS	30
ARTIGO	33
CONCLUSÃO	47
APÊNDICES	
ANEXO	

INTRODUÇÃO

O tratamento de infecções graves é um dos maiores desafios da terapia intensiva pediátrica, sendo uma das principais causas de morte nos primeiros anos de vida. A evolução da doença infecciosa depende de muitos fatores e de uma intrincada relação entre o(s) agente(s) infeccioso(s) e a criança. Elementos como a virulência do patógeno, sua capacidade de resistência antimicrobiana ou sua taxa de replicação viral, se relacionam com características próprias da criança em desenvolvimento, com um sistema imunológico ainda em fase de amadurecimento, além do crescimento e desenvolvimento dos demais sistemas orgânicos. Essa relação produz uma manifestação clínica complexa, podendo progredir com a disseminação do patógeno, culminando assim com o quadro séptico.

Caso permaneça sem tratamento ou suporte adequado, a tendência do quadro séptico é a evolução com disfunção de múltiplos órgãos, sendo a disfunção cardiovascular uma das primeiras a se manifestar e contribuir decisivamente para o desfecho do paciente. Dessa forma, além da pronta abordagem do patógeno com tratamentos anti-infecciosos, faz-se necessário o tratamento o mais precoce possível das disfunções orgânicas, em particular da disfunção cardiovascular, denominada de choque circulatório.

Entretanto, por conta dessa complexidade própria do quadro séptico, existe uma grande dificuldade em quantificar o tratamento do choque. A necessidade clínica de um tratamento individualizado que considere as diversas peculiaridades da relação entre o patógeno e a criança se coloca como um obstáculo à comparação de estratégias de tratamento, classificação de gravidade ou ao estabelecimento de critérios objetivos para terapias mais invasivas. Dessa forma, diversos estudos desenvolvidos nos últimos anos visam consolidar ferramentas que permitam ao pediatra intensivista uma avaliação precisa do paciente com choque séptico, a fim de otimizar o tratamento destes pacientes. O presente estudo então se propõe a contribuir com esse esforço, avaliando para os pacientes com choque séptico a utilização do escore de suporte hemodinâmico denominado *Vasoactive-inotropic Score* (VIS), ferramenta já estabelecida para avaliação do choque circulatório em pacientes em pós-operatório de cirurgia cardíaca.

REVISÃO DE LITERATURA

Choque circulatório corresponde à falência do sistema cardiovascular, comprometendo a perfusão periférica e provocando um desequilíbrio entre a oferta de oxigênio e a demanda metabólica tecidual (AMERICAN HEART ASSOCIATION, 2012; VINCENT; DE BACKER, 2013). Trata-se de uma condição comum em pacientes sob cuidados intensivos, que evolui rapidamente para o óbito caso não abordada prontamente. Na faixa etária pediátrica, choque não está necessariamente relacionado à hipotensão, mas, especialmente à perfusão tecidual e orgânica. Assim, a observação precoce dos sinais clínicos, como taquicardia, redução do débito urinário ou moteamento da pele são fundamentais para o diagnóstico e direcionam a terapêutica visando compensar hemodinamicamente o paciente, incluindo o uso precoce de drogas vasoativas (CENEVIVA *et al.*, 1998; DEEP *et al.*, 2013; HOLLENBERG, 2011).

A. Fisiopatologia e classificação do choque

A homeostase cardiovascular depende de diversos mecanismos que modificam essencialmente três componentes desse sistema: o volume intravascular, o tônus vascular periférico e o débito cardíaco. Essa homeostase é responsável pela manutenção de uma pressão de perfusão tecidual estável, com adequado aporte de oxigênio aos tecidos. A resposta fisiológica ao desequilíbrio desses mecanismos compensatórios produz equivalentes clínicos que podem ser identificados a fim de diagnosticar precocemente a insuficiência cardiovascular, como taquicardia, moteamento da pele, oligúria e confusão mental. A falência de um ou mais desses mecanismos compensatórios compromete a homeostase e provoca o quadro de choque, com comprometimento da perfusão tecidual e consequente hipóxia (BRISSAUD *et al.*, 2016; GARCIA *et al.*, 2015a; WHEELER; CARCILLO, 2014).

Didaticamente, choque circulatório foi dividido em hipovolêmico, cardiogênico, obstrutivo e distributivo, para indicar o mecanismo que provocou o choque, ainda que, na prática clínica, sejam grupos frequentemente sobrepostos. Essa divisão pretende orientar o suporte hemodinâmico a ser oferecido, de forma a auxiliar o mecanismo compensatório fisiológico em falência e restabelecer a estabilidade hemodinâmica (GARCIA

et al., 2015a; WEIL; SHUBIN, 1971). Os três primeiros, hipovolêmico, cardiogênico e obstrutivo, são caracterizados por uma diminuição do volume sistólico final, por diminuição do volume intravascular ou prejuízo no débito cardíaco (VINCENT; DE BACKER, 2013). O choque distributivo ou vasoplégico, por outro lado, é caracterizado por uma perda do tônus vascular periférico, provocando uma hipovolemia relativa e aumento da permeabilidade capilar, culminando na hipoperfusão tecidual. A apresentação mais comum do choque distributivo é o choque séptico, uma das principais causas de morte em UTIP (LAMB DEN *et al.*, 2018). Essa é uma manifestação clínica grave e complexa, que demanda tratamento imediato e direcionado de forma a restabelecer hemodinamicamente o paciente com maior brevidade possível (WEISS *et al.*, 2020).

B. Tratamento do choque séptico

O tratamento inicial do choque séptico é fundamentado na ressuscitação volêmica utilizando soluções cristalóides, a fim de recuperar o débito cardíaco através do aumento do retorno venoso (pré-carga). Essa estratégia pretende compensar a perda de volume intravascular para o interstício, decorrente do aumento da permeabilidade capilar e da perda do tônus vascular periférico (WHEELER; CARCILLO, 2014). Entretanto, estudos recentes têm demonstrado que a ressuscitação volêmica indiscriminada no choque séptico pode levar a sobrecarga hídrica sem necessariamente compensar o estado de hipovolemia relativa ou recuperar o débito cardíaco (BASSI; PARK; AZEVEDO, 2013). A sobrecarga hídrica decorrente dessa estratégia tem se mostrado um fator independentemente relacionado à mortalidade destes pacientes (ARIKAN *et al.*, 2012; GARCIA *et al.*, 2015a), modificando as diretrizes do *Surviving Sepsis Campaign* que, em sua última publicação, recomendam uma ressuscitação volêmica mais restrita, com uso mais precoce de drogas vasoativas (GARCIA; TONIAL; PIVA, 2020; WEISS *et al.*, 2020).

Drogas vasoativas (DVA) são medicamentos que atuam tanto na resistência vascular periférica quanto na contratilidade miocárdica. São divididos, para fins de estudo, entre medicamentos inotrópicos, que atuam na capacidade contrátil do miocárdio; vasopressores, que aumentam o tônus vascular periférico; e vasodilatadores, que promovem o relaxamento da musculatura lisa dos vasos e consequente diminuição da resistência vascular

periférica (WHEELER; CARCILLO, 2014). O tratamento farmacológico do choque séptico baseia-se principalmente na combinação de inotrópicos e vasopressores, a depender da apresentação clínica do paciente, estando os vasodilatadores exclusivos reservados para outras condições clínicas, fugindo ao escopo deste estudo.

A diferenciação farmacológica entre inotrópicos e vasopressores é pouco precisa, dependendo da ação nos receptores alfa e beta adrenérgicos ou em receptores intracelulares responsáveis pela contratilidade muscular, todos eles diretamente relacionados de forma não linear com a dose de cada medicamento. São drogas com intervalo de dose amplo, combinadas de forma a oferecer o suporte hemodinâmico necessário para compensar a etiologia do choque. Esse suporte deve considerar as particularidades de cada paciente e sua apresentação clínica, o que dificulta o estabelecimento de um consenso na comparação entre pacientes para definição de gravidade ou de refratariedade ao tratamento (HOLLENBERG, 2011; JENTZER *et al.*, 2015; WHEELER; CARCILLO, 2014).

C. Drogas vasoativas

1. Adrenalina

Um dos inotrópicos mais utilizados é a adrenalina ou epinefrina, um neuro-hormônio endógeno liberado pela supra-renal durante momentos de estresse. Apresenta ação dose-dependente nos receptores adrenérgicos beta-1, beta-2, alfa-1 e alfa-2. Em doses abaixo de 0,1 a 0,3 µg/kg/min, apresenta ação principalmente beta-adrenérgica, com efeito inotrópico e cronotrópico, aumentando o débito cardíaco tanto por um aumento na intensidade da contração miocárdica quanto no aumento da frequência cardíaca. Esse intervalo de dose amplo vem justamente da divergência na literatura a respeito do que pode ser considerado como dose “alta” de adrenalina, sendo influenciado também por peculiaridades clínicas de cada paciente em relação à idade e ao momento do choque (JENTZER *et al.*, 2015; WHEELER; CARCILLO, 2014).

Quanto maior a dose, o efeito alfa-1-adrenérgico da adrenalina se torna mais evidente, com efeito de vasoconstrição periférica e consequente aumento da resistência vascular periférica, assumindo um papel inovasopressor. No choque séptico, adrenalina

costuma ser utilizada com seu papel beta-adrenérgico, complementar ao estímulo vasopressor da noradrenalina, mas também sendo colocado como vasopressor alternativo à noradrenalina no manejo inicial do choque, se necessário (RUSSELL, 2019; WEISS *et al.*, 2020).

Em relação aos demais inotrópicos, a adrenalina apresenta menor incidência de taquiarritmias, com um impacto maior na pressão arterial média e no débito cardíaco que a dobutamina. Entretanto, pelo seu papel neuro-hormonal, apresenta outros efeitos colaterais, como hiperglicemia, hipercolesterolemia, hiperlactatemia e estímulo à atividade da renina, provocando hipocalcemia e hipoaldosteronismo (GARCIA *et al.*, 2015b; JENTZER *et al.*, 2015; WHEELER; CARCILLO, 2014).

2. Dobutamina

A dobutamina é outro inotrópico disponível, derivado sintético de catecolaminas, com efeito beta-adrenérgico mais proeminente. A ação nos receptores beta-1 é responsável pela atividade inotrópica e cronotrópica. O estímulo em receptores beta-2 provoca vasodilatação periférica, que, diferente da adrenalina, não é contraposto por um estímulo alfa-1-adrenérgico potente o suficiente. Dessa forma, em doses “intermediárias” entre 10 e 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, a dobutamina pode provocar uma diminuição significativa na resistência vascular periférica e na pós-carga, provocando hipotensão, principalmente nos pacientes hipovolêmicos ou em choque séptico (JENTZER *et al.*, 2015; WHEELER; CARCILLO, 2014).

Apesar de não haver consenso a respeito do intervalo de dose ideal, diversos autores apontam a relevância da dobutamina quando existe a necessidade de estimular o inotropismo sem aumento significativo na resistência vascular periférica, utilizando dobutamina em doses “baixas” (JENTZER *et al.*, 2015; WHEELER; CARCILLO, 2014). Entretanto, esse potencial inotrópico repercute também em um aumento na demanda cardíaca por oxigênio sem aumento na circulação coronariana, contribuindo para uma maior mortalidade de pacientes com comprometimento miocárdico (GARCIA *et al.*, 2015b; HOLLENBERG, 2011).

3. Milrinona

Diferente dos demais inotrópicos, a milrinona não atua nos receptores beta-adrenérgicos, mas sim inibindo a fosfodiesterase III e, conseqüentemente, a degradação do AMP cíclico nas células musculares. A presença do AMP cíclico por um tempo maior que o habitual nas células miocárdicas provoca um aumento na capacidade contrátil do miocárdio sem o efeito cronotrópico ou arritmogênico observado nos outros inotrópicos. Entretanto, nas células da musculatura lisa dos vasos, a persistência do AMP cíclico promove o relaxamento e, conseqüentemente, queda na resistência vascular periférica e pulmonar. Essa combinação produz um efeito inodilatador, com um aumento no débito cardíaco através de estímulo inotrópico e redução da pós-carga, sem efeito significativo na frequência cardíaca. Esse efeito vasodilatador também é observado nas coronárias, fazendo com que, diferente do observado na dobutamina, não ocorra desproporção na oferta e demanda de oxigênio do miocárdio (JENTZER *et al.*, 2015; VINCENT; DE BACKER, 2013).

Uma vez que não compete pelos receptores adrenérgicos, a milrinona tem efeito sinérgico com as outras catecolaminas no tratamento do choque, em particular naquele com baixo débito cardíaco e resistência vascular periférica aumentada. Quando associada à adrenalina, a inibição da fosfodiesterase III previne a quebra do AMP cíclico produzido pelo estímulo beta-adrenérgico da adrenalina, aumentando seu potencial inotrópico, mas também podendo aumentar a incidência de efeitos adversos. A associação com noradrenalina é comum e particularmente eficaz em controlar o efeito vasodilatador do milrinone, uma vez que não ocorre competição pelos receptores alfa-adrenérgicos na musculatura lisa dos vasos (HOLLENBERG, 2011; WHEELER; CARCILLO, 2014).

A principal dificuldade no manejo do paciente com milrinona deve-se à meia-vida longa em relação às demais drogas vasoativas, estimada entre 2 a 6 horas. Por ser excretada principalmente pelos rins, pode também ocorrer um aumento inadvertido da dose circulante do medicamento nos pacientes que evoluem com disfunção renal. Além disso, nos pacientes com algum grau de cardiomiopatia isquêmica prévia, a milrinona pode ainda induzir taquiarritmia e contribuir para maior mortalidade neste grupo de pacientes (JENTZER *et al.*, 2015; WHEELER; CARCILLO, 2014).

4. Noradrenalina

Noradrenalina ou norepinefrina é um neurotransmissor simpático e um dos principais vasopressores disponíveis, com efeito dose-dependente tanto alfa-adrenérgico quanto beta-1-adrenérgico (WHEELER; CARCILLO, 2014). É considerado vasopressor de escolha no choque séptico, recomendado em caso de persistência de sinais de hipoperfusão periférica após ou mesmo durante a fase de ressuscitação volêmica (GARCIA; TONIAL; PIVA, 2020; WEISS *et al.*, 2020). O efeito combinado alfa-adrenérgico e beta-1-adrenérgico provoca uma intensa vasoconstrição, compensando a perda do tônus vascular periférico no choque séptico, além de recuperar o tônus vascular coronariano, otimizando a capacidade contrátil do miocárdio. Diferente da adrenalina, a noradrenalina não age nos receptores beta-2-adrenérgicos, tendo assim um efeito menos intenso no inotropismo e cronotropismo (GARCIA *et al.*, 2015b).

Nos casos de cardiomiopatia associada ou hipovolemia, o aumento na pós-carga provocado pela noradrenalina pode resultar na diminuição do débito cardíaco e consequente piora da perfusão tecidual. Esse grupo de pacientes se beneficia da associação de um agente com maior capacidade inotrópica, como adrenalina ou milrinona (GARCIA *et al.*, 2015b; JENTZER *et al.*, 2015).

Assim como as demais drogas vasoativas, não existe consenso a respeito de um intervalo terapêutico para uso da noradrenalina, variando de 0,01 µg/kg/min a 10,5 µg/kg/min, sendo considerado como dose “alta” valores acima de 0,3 a 1 µg/kg/min. Essas doses “altas” estariam, então, mais relacionadas à efeitos adversos observados no uso da noradrenalina, como taquiarritmias relacionadas ao estímulo beta-1-adrenérgico exacerbado, e isquemia distal secundária à intensa vasoconstrição periférica (HERNÁNDEZ; TEBOUL; BAKKER, 2019; LAMPIN *et al.*, 2012).

5. Dopamina

Dopamina foi uma das primeiras drogas vasoativas utilizadas, sendo um precursor natural da noradrenalina e da adrenalina na suprarrenal e neurotransmissor no sistema nervoso central, tem efeito potencial inovasopressor dose-dependente com intervalos

de dose quase consensuais na literatura. Apresenta inicialmente um efeito dopaminérgico, quando em doses abaixo de 3 a 5 µg/kg/min, passando a apresentar um efeito principalmente beta-adrenérgico em doses entre 3 a 5 e 10 µg/kg/min e, por fim, efeito alfa-adrenérgico em doses superiores a 10 µg/kg/min, apesar de ser observado na prática clínica uma grande sobreposição desses efeitos (GARCIA *et al.*, 2015b; JENTZER *et al.*, 2015; WHEELER; CARCILLO, 2014).

Apesar desses intervalos de dose relativamente estabelecidos, diversos estudos apontam uma eficiência errática da dopamina, a depender da idade ou do tempo de apresentação do choque. Pacientes abaixo de 6 meses apresentam uma insensibilidade relativa à droga por conta da imaturidade do sistema nervoso simpático. Em pacientes mais velhos, o estado de estresse orgânico prolongado pode provocar um esgotamento das catecolaminas endógenas, comprometendo a eficácia esperada da dopamina (GARCIA *et al.*, 2015b; WHEELER; CARCILLO, 2014).

Devido a essa versatilidade, a dopamina era a droga de escolha para tratamento inicial do choque séptico nas primeiras diretrizes internacionais. Entretanto, ensaios clínicos posteriores apontaram uma maior incidência de eventos adversos relacionados à dopamina em comparação ao uso de noradrenalina como vasopressor ou ao uso da adrenalina como inotrópico (DE BACKER *et al.*, 2010; VENTURA *et al.*, 2015). Assim, na última publicação do *Surviving Sepsis Campaign* foi consenso entre os autores o uso preferencial da noradrenalina e/ou adrenalina em relação à dopamina (WEISS *et al.*, 2020).

6. Vasopressina

Vasopressina é o hormônio anti-diurético que apresenta potente efeito vasopressor, sendo considerado como segunda linha de tratamento no choque séptico, especialmente quando considerado refratário às drogas vasoativas (WEISS *et al.*, 2020). Esse hormônio apresenta um efeito dose-dependente nos receptores V1, promovendo vasoconstrição sem competir pelos receptores alfa-adrenérgicos ocupados pela noradrenalina (ANNANE *et al.*, 2018; GARCIA *et al.*, 2015b). Além disso, atua também nos receptores V2 na circulação renal, promovendo vasodilatação renal e conseqüente aumento do débito

urinário. Outros estudos propõem ainda um mecanismo seletivo de vasodilatação coronariana, pulmonar e cerebral, que contribuiria para a redução do comprometimento de órgãos-alvo durante o tratamento do choque séptico (AGRAWAL *et al.*, 2012; ANNANE *et al.*, 2018).

O potencial benefício do uso da associação de vasopressina no tratamento do choque com altas doses de noradrenalina baseia-se na hipótese de que, com a progressão do choque, ocorra esgotamento das reservas endógenas de vasopressina, provocando o choque vasoplégico. Com isso, a administração exógena do hormônio pode contribuir para o restabelecimento do tônus vascular periférico (GARCIA *et al.*, 2015b; RUSSELL, 2019).

Apesar desse racional teórico, os ensaios clínicos utilizados para avaliar o uso não tiveram resultados consistentes na redução da mortalidade (JENTZER *et al.*, 2015). Entretanto, a última publicação do *Surviving Sepsis Campaign* pondera que, dentre os benefícios obtidos em estudos com pacientes adultos, houve redução na necessidade de terapia de substituição renal nos pacientes do grupo da vasopressina, embasando, com isso, o uso como vasopressor de segunda linha (WEISS *et al.*, 2020).

D. Avaliação objetiva do suporte hemodinâmico

Durante o tratamento do choque séptico, seguindo as diretrizes internacionais, o intensivista pode utilizar de diversas drogas, sozinhas ou combinadas, a fim de tentar restabelecer a homeostase cardiovascular do paciente com maior brevidade possível. Entretanto, as próprias diretrizes não conseguem fornecer critérios objetivos para quantificação do suporte hemodinâmico, a partir de quando seria considerado o choque refratário a drogas vasoativas ou o que seria considerado como “alta” dose de cada uma das drogas. A falta de um critério objetivo de avaliação do suporte hemodinâmico farmacológico prejudica a comparação entre pacientes com combinações de drogas ou em monoterapia, tornando subjetivo o entendimento de gravidade clínica.

Sem necessariamente ter um critério como este como objeto de estudo, em 1995, Wernovsky e colaboradores publicaram um estudo para avaliar o perfil hemodinâmico pós-operatório de neonatos submetidos a duas técnicas diferentes de cirurgia cardíaca para correção de transposição de grandes vasos. Nesse estudo, a fim de comparar o suporte

hemodinâmico pós-operatório entre os grupos de pacientes, entre outras variáveis, os autores descrevem um escore, posteriormente chamado de *Inotrope Score*, que sumariza as doses das drogas vasoativas utilizadas pelos pacientes, no caso especificamente adrenalina, dopamina ou dobutamina, através da multiplicação da dose de adrenalina por uma constante para conversão da grandeza numérica de modo a permitir a soma com as doses de dopamina e dobutamina (WERNOVSKY *et al.*, 1995).

Apesar de não ter sido descrito com este fim ou validado para isso, o *Inotrope Score* e suas diversas adaptações passaram a ser considerados como medida objetiva do suporte hemodinâmico farmacológico de pacientes em pós-operatório cardíaco e da gravidade clínica desses pacientes (GRUENWALD *et al.*, 2008; RHODES *et al.*, 1999). Em 2010, Gaies e colaboradores se propuseram a uniformizar o escore, considerando a adrenalina, dopamina e dobutamina, conforme proposto anteriormente por Wernovsky e colaboradores, e incluindo noradrenalina, milrinone e vasopressina, utilizando o mesmo procedimento de multiplicar as doses por uma constante de forma a compatibilizar com a grandeza numérica das doses de dopamina e dobutamina. Este escore, a partir daí denominado *Vasoactive-inotropic Score* (VIS), foi então avaliado quanto à sua associação com a morbimortalidade em pacientes em pós-operatório cardíaco. Esse estudo, além de uniformizar a fórmula para o cálculo do suporte hemodinâmico, estabeleceu também a melhor estratégia para sua interpretação, considerando o valor máximo do escore nas primeiras 48 horas de pós-operatório, e definiu o limiar de 20, a partir do qual o suporte hemodinâmico seria considerado elevado (GAIES *et al.*, 2010).

E. O VIS para pacientes com choque séptico

Após o estudo publicado por Gaies e colaboradores em 2010, diversos outros estudos utilizaram o VIS como medida de gravidade clínica e desfecho a ser observado em pacientes em pós-operatório cardíaco (DAVIDSON *et al.*, 2012; GAIES *et al.*, 2014; SETHI *et al.*, 2014). Não demorou para o escore ser também extrapolado para pacientes clínicos internados nas UTIP com necessidade de suporte hemodinâmico e, em particular, pacientes com choque séptico, considerando a facilidade para o cálculo e interpretação do escore, e sua validada correlação com gravidade clínica. Haque e colaboradores, em 2015,

utilizaram os mesmos parâmetros estabelecidos para pacientes em pós-operatório cardíaco propostos por Gaies em 2010, e os aplicaram para pacientes com choque séptico. Com isso, em um estudo retrospectivo observacional, constataram uma correlação entre mortalidade e um VIS máximo nas primeiras 48 horas de uso de DVA maior que 20 (HAQUE *et al.*, 2015). O escore, entretanto, ainda não havia sido validado para uso em pacientes com choque séptico.

Em 2017, McIntosh e colaboradores publicaram o primeiro estudo que se propunha a validar o uso do VIS em pacientes com choque séptico. Nesse estudo, foram avaliados pacientes que utilizaram DVA desde a admissão na emergência ou na UTIP, com registros até as primeiras 48 horas de internação, avaliando a correlação do VIS com tempo de internação em UTIP e tempo de ventilação mecânica como desfechos primários. Os autores avaliaram outras estratégias para o cálculo do VIS, entre elas o VIS em pontos predefinidos de 6, 12, 24 e 48 horas de internação. Foi observada uma correlação entre o VIS na 48^a hora de internação e maior tempo de internação em UTIP e de ventilação mecânica em pacientes com choque séptico. Reportam ainda correlação entre o VIS na 12^a hora de internação e incidência de parada cardiorrespiratória e morte ou necessidade de suporte extracorpóreo, desfechos secundários do estudo. Com isso, os autores reafirmam o papel do VIS na quantificação do suporte hemodinâmico empregado em pacientes com choque séptico e sua correlação com a gravidade clínica destes pacientes (MCINTOSH *et al.*, 2017).

Aprofundando no estudo do escore para pacientes clínicos, em 2018, Musick e colaboradores publicaram um estudo avaliando a população de uma UTIP clínica incluindo todos os pacientes que utilizaram DVA por um período de 48 horas após o início da DVA. Assim como McIntosh em 2017, os autores descrevem diversas estratégias para avaliação do VIS, reportando o cálculo do VIS máximo a qualquer momento durante o uso de DVA como a estratégia com melhor correlação com mortalidade nestes pacientes. Entretanto, salientam que a diferença estatística em relação à avaliação do VIS em 48 horas é desprezível, devendo-se levar em conta a facilidade do cálculo e interpretação desta estratégia. Todavia, por terem sido incluídos pacientes com choque de diversas etiologias, os resultados apontam uma melhor correlação entre o VIS e a gravidade clínica de pacientes com diagnóstico cardiológico em relação a pacientes com diagnóstico infeccioso na admissão na UTIP, referindo uma aplicabilidade restrita para pacientes com choque séptico (MUSICK; LOFTIS; KENNEDY, 2018).

Antes mesmo desses trabalhos tentando validar o uso do VIS para pacientes com choque séptico, o escore foi elencado como componente da definição de choque séptico refratário à catecolaminas proposto pela Sociedade Européia de Terapia Intensiva Pediátrica e Neonatal em 2016. Nesta definição, foram utilizados pontos de corte arbitrários definidos pelos especialistas entrevistados do quanto seria um VIS considerado alto, com uma importante correlação com mortalidade ou indicação de suporte de vida extracorpóreo (MORIN *et al.*, 2016). Essa definição foi citada na última publicação do *Surviving Sepsis Campaign* como uma possibilidade para definição universal de choque séptico refratário a catecolaminas que apontaria a indicação de suporte de vida extracorpóreo, utilizando como ponto de corte um VIS maior que 200 associado à hiperlactatemia, sinais ecocardiográficos de disfunção miocárdica ou parada cardiorrespiratória (WEISS *et al.*, 2020). Faltam, entretanto, estudos para embasar objetivamente o ponto de corte ideal do quanto seria considerado um VIS alto, bem como avaliar a mortalidade, considerando especificamente os pacientes com choque séptico.

JUSTIFICATIVA

O VIS é um instrumento já consolidado para quantificação do suporte hemodinâmico empregado em pacientes em pós-operatório de cirurgia cardíaca. Dada sua capacidade de sintetizar o uso de DVA considerando os diversos fármacos existentes, sua aplicabilidade tem sido ampliada a fim de permitir a avaliação de pacientes pediátricos com choque séptico internados na UTIP.

Apesar de ser sugerido como critério para avaliação de pacientes com choque séptico no *Surviving Sepsis Campaign*, esta é uma entidade clínica complexa, influenciada por características próprias do hospedeiro e do agente infeccioso. Os estudos publicados até o momento ainda apresentam divergências quanto ao método de interpretação do VIS, se considerando as doses de DVA a partir da admissão do paciente ou a partir do início do uso destas. Além disso, foram desenvolvidos em países com uma disponibilidade de recursos tecnológicos diferente do que dispomos no Brasil, em particular quanto ao uso sistemático de suporte de vida extracorpóreo. Essa disponibilidade pode interferir nas práticas assistenciais quanto a progressão do suporte hemodinâmico farmacológico, com limites de doses pré-definidos com base na experiência de cada serviço para indicar o momento da transição para o suporte extracorpóreo.

Assim, o presente estudo se justifica para ampliar as informações já disponíveis a respeito da aplicabilidade do VIS para pacientes com choque séptico, sugerindo uma padronização do método de interpretação do score e avaliando-o em um hospital quaternário com reconhecida qualidade assistencial, porém sem suporte de vida extracorpóreo disponível no momento do estudo. Com isso, poderá agregar ao conhecimento atual sobre o VIS e ajudar a fundamentar as recomendações internacionais para manejo do choque séptico.

OBJETIVOS

Geral

Avaliar a capacidade discriminatória do VIS quanto à mortalidade em pacientes pediátricos com choque séptico admitidos em UTIP.

Específicos

Avaliar a magnitude da associação entre o VIS e a mortalidade em pacientes pediátricos com choque séptico na UTIP.

Verificar potencial impacto de condições crônicas complexas no poder discriminatório do escore.

Verificar potencial impacto de diagnóstico oncológico no poder discriminatório do escore.

MÉTODO

F. Delineamento

Coorte histórica

G. Local

Unidade de terapia intensiva pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

H. Período

O período de interesse do estudo é de Janeiro de 2016 a Julho de 2018

I. População

Todos os pacientes admitidos na UTIP no período de interesse que tiveram o diagnóstico de choque séptico na admissão ou durante a internação na UTIP

J. Critérios de inclusão

Foram incluídos nesse estudo pacientes admitidos na UTIP com choque séptico, ou que apresentaram essa condição durante a internação na unidade, e que utilizaram DVA por mais que 60 minutos ininterruptos. O diagnóstico de choque séptico foi considerado a partir da definição do *Surviving Sepsis Campaign* de 2020 (WEISS *et al.*, 2020).

K. Critérios de exclusão

Foram excluídos os pacientes com uso de DVA anterior à admissão na UTIP, com diagnóstico prévio de falência renal, pacientes com diagnóstico prévio de malformação cardíaca, corrigida ou não, pacientes em pós-operatório imediato de transplante hepático, pacientes com decisões de final de vida estabelecidas antes da admissão ou pacientes em que o registro em prontuário estava incompleto ou não disponível para coleta.

L. Coleta de dados

Foi realizada uma revisão dos prontuários dos pacientes incluídos no estudo registrando as seguintes variáveis de interesse: idade, gênero, procedência, número de dias de internação na UTIP, número de dias de internação no hospital, principal diagnóstico, presença de condições crônicas complexas conforme definidas por Feudtner e colaboradores em 2014 (FEUDTNER *et al.*, 2014), estabelecimento de decisões de final de vida, necessidade de terapia de substituição renal, DVA utilizadas (fármaco, dose e tempo de infusão), dosagem sérica de lactato e creatinina após 24 e 48 horas da infusão de DVA, PIM-2 e desfecho na unidade.

A partir destas variáveis, foi calculado o VIS considerando a dose de DVA a cada hora nas primeiras 48 horas a partir do início de uso de DVA de cada admissão na UTIP. O cálculo foi feito conforme proposto por Gaies e colaboradores em 2010, utilizando a soma das doses de DVA a partir da seguinte conversão: $VIS = \text{dose de dopamina } (\mu\text{g/kg/min}) + \text{dose de dobutamina } (\mu\text{g/kg/min}) + [10 \times \text{dose de milrinone } (\mu\text{g/kg/min})] + [100 \times \text{dose de adrenalina } (\mu\text{g/kg/min})] + [100 \times \text{dose de noradrenalina } (\mu\text{g/kg/min})] + [10.000 \times \text{dose de vasopressina } (\text{U/kg/min})]$.

M. Análise estatística

As variáveis quantitativas contínuas foram expressas em mediana e intervalo interquartil (IQR), comparados entre si através do Teste U de Mann Whitney. Variáveis categóricas foram expressas em porcentagem ou sob forma descritiva, comparados entre si através do teste do qui-quadrado. Foi utilizado o risco relativo e respectivo intervalo de confiança de 95% para medida de associação entre variáveis categóricas. A capacidade discriminatória do VIS foi avaliada através da área sob a curva ROC (AUC ROC) comparando, assim como descrito por Gaies e colaboradores em 2010, diferentes métodos de interpretação do VIS (máximo, cumulativo, médio ou em determinada hora) avaliado 12, 24 ou 48 horas após início das DVA. Cada estratégia foi dicotomizada utilizando para isso o ponto de melhor relação entre sensibilidade e especificidade na curva ROC. Além desses pontos, a força de associação também foi avaliada utilizando 20, 50, 100, 150 e 200 como limiares, selecionados por terem sido previamente descritos na literatura (GAIES *et al.*, 2010;

HAQUE *et al.*, 2015; MORIN *et al.*, 2016). A partir dessa dicotomização, foi avaliada a magnitude da associação entre o VIS “alto” e mortalidade através de regressão logística. Foram avaliadas variáveis potencialmente confundidoras em regressões logísticas bivariadas, considerando como relevantes para inclusão no modelo multivariado covariáveis com $p < 0,10$ ou que produziram uma mudança maior que 10% no coeficiente de regressão do VIS em relação ao desfecho mortalidade. Essa mudança é representada pelo valor $\Delta\beta = (\theta - \beta) / \beta$, onde θ é o coeficiente do VIS em regressão univariada e β é o coeficiente do VIS em regressão bivariada (HOSMER; LEMESHOW; STURDIVANT, 2013).

N. Cálculo amostral

Considerando dados disponíveis na unidade, estima-se que 12% dos pacientes admitidos na UTIP apresentem o diagnóstico de choque séptico na admissão na unidade ou no decorrer da internação. Considerando uma média de 500 admissões por ano, estima-se aproximadamente 60 casos de paciente com choque séptico por ano, ou cerca 150 casos no período de estudo.

O cálculo amostral foi realizado considerando o estudo de Haque e colaboradores de 2015, que sugeriu uma associação com pior desfecho a partir do valor 20 do VIS e o estudo de Gaies e colaboradores de 2010, que apontou na curva ROC para valores do VIS maior que 20, sensibilidade de 0,71 e especificidade de 0,80. Considerando uma taxa de mortalidade de aproximadamente 25% de pacientes com choque séptico em dados da unidade e estipulando o intervalo de confiança de 95% e precisão de 0,15, a amostra necessária para o estudo seria de 145 casos, dessa forma, dentro da quantidade esperada para o período estudado.

O. Aspectos éticos

O projeto de pesquisa foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul- UFRGS RS.

Os pesquisadores se comprometem a utilizar os dados apenas para a presente pesquisa, assim como preservar a privacidade dos indivíduos participantes, evitando a veiculação de dados que possam identificar os pacientes envolvidos no presente estudo.

Enfatizamos que não há financiadores externos para essa pesquisa.

Consideramos tratar-se de um estudo de baixo risco, pois:

- Não impõe nenhum tratamento ou intervenção fora da rotina assistencial já ofertada;
- Não há coleta de exames invasivos motivados pela pesquisa;
- Neste estudo, os autores tomaram o cuidado de atender às determinações estabelecidas pelo Conselho Nacional de Saúde, na Resolução 510/2016 de 07 de abril de 2016.

Por se tratar de estudo de natureza observacional, foi solicitada e concedida pelo CEP a isenção de termo de consentimento livre e esclarecido. Não obstante, todas as precauções sobre confidencialidade dos casos avaliados e o nome da instituição serão zelados conforme descrito acima.

Entretanto, os pesquisadores reconhecem que, apesar das precauções quanto à confidencialidade, a própria natureza do estudo retrospectivo envolve o risco potencial de quebra de confidencialidade. Visando mitigar este risco, os pesquisadores comprometem-se em termo específico anexo à submissão deste projeto ao CEP a manter o sigilo de todas as informações pessoais identificadas durante a pesquisa.

Em relação aos benefícios, não existem benefícios imediatos e diretos aos sujeitos da pesquisa, tendo em vista ser um estudo retrospectivo.

Os pesquisadores negam quaisquer conflitos de interesses relacionados ao presente estudo.

REFERÊNCIAS

- AGRAWAL, Amit *et al.* Therapeutic applications of vasopressin in pediatric patients. **Indian pediatrics**, [S. l.], v. 49, n. 4, p. 297–305, 2012.
- AMERICAN HEART ASSOCIATION. **Pediatric Advanced Life Support - Provider Manual**. [S. l.: s. n.]. (2012).*E-book*.
- ANNANE, Djillali *et al.* A global perspective on vasoactive agents in shock. **Intensive care medicine**, [S. l.], v. 44, n. 6, p. 833–846, 2018.
- ARIKAN, Ayse A. *et al.* Fluid overload is associated with impaired oxygenation and morbidity in critically ill children. **Pediatric Critical Care Medicine**, [S. l.], v. 13, n. 3, p. 253–258, 2012.
- BASSI, Estevão; PARK, Marcelo; AZEVEDO, Luciano Cesar Pontes. Therapeutic strategies for high-dose vasopressor-dependent shock. **Critical care research and practice**, [S. l.], v. 2013, p. 654708, 2013.
- BRISSAUD, Olivier *et al.* Experts' recommendations for the management of cardiogenic shock in children. **Annals of intensive care**, [S. l.], v. 6, n. 1, p. 14, 2016.
- CENEVIVA, G. *et al.* Hemodynamic support in fluid-refractory pediatric septic shock. **Pediatrics**, [S. l.], v. 102, n. 2, p. e19, 1998.
- DAVIDSON, Jesse *et al.* Prospective validation of the vasoactive-inotropic score and correlation to short-term outcomes in neonates and infants after cardiothoracic surgery. **Intensive care medicine**, [S. l.], v. 38, n. 7, p. 1184–1190, 2012.
- DE BACKER, Daniel *et al.* Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. **The New England journal of medicine**, [S. l.], v. 362, n. 9, p. 779–789, 2010.
- DEEP, Akash *et al.* Evolution of haemodynamics and outcome of fluid-refractory septic shock in children. **Intensive care medicine**, [S. l.], v. 39, n. 9, p. 1602–1609, 2013.
- FEUDTNER, Chris *et al.* Pediatric complex chronic conditions classification system version 2: updated for ICD-10 and complex medical technology dependence and transplantation. **BMC pediatrics**, [S. l.], v. 14, p. 199, 2014.
- GAIES, Michael G. *et al.* Vasoactive–inotropic score as a predictor of morbidity and mortality in infants after cardiopulmonary bypass*. **Pediatric Critical Care Medicine**, [S. l.], v. 11, n. 2, p. 234–238, 2010.
- GAIES, Michael G. *et al.* Vasoactive-inotropic score is associated with outcome after infant cardiac surgery: an analysis from the Pediatric Cardiac Critical Care Consortium and Virtual PICU System Registries. **Pediatric Critical Care Medicine**, [S. l.], v. 15, n. 6, p. 529–537, 2014.
- GARCIA, Pedro Celiny Ramos *et al.* Fisiopatologia e Tratamento Inicial do Choque. *In*: PIVA, Jefferson Pedro; GARCIA, Pedro Celiny Ramos (org.). **Piva & Celiny - Medicina Intensiva Pediátrica - 2ª edição**. [S. l.]: Revinter, 2015 a. p. 109–131. *E-book*.
- GARCIA, Pedro Celiny Ramos *et al.* Suporte Farmacológico no Choque Séptico. *In*: PIVA, Jefferson Pedro; GARCIA, Pedro Celiny Ramos (org.). **Piva & Celiny - Medicina Intensiva Pediátrica - 2ª**

edição. [S. l.]: Revinter, 2015 b. p. 133–152. *E-book*.

GARCIA, Pedro Celiny Ramos; TONIAL, Cristian Tedesco; PIVA, Jefferson Pedro. Septic shock in pediatrics: the state-of-the-art. **Jornal de pediatria**, [S. l.], v. 96 Suppl 1, p. 87–98, 2020.

GRUENWALD, Colleen E. *et al.* Reconstituted fresh whole blood improves clinical outcomes compared with stored component blood therapy for neonates undergoing cardiopulmonary bypass for cardiac surgery: a randomized controlled trial. **The Journal of thoracic and cardiovascular surgery**, [S. l.], v. 136, n. 6, p. 1442–1449, 2008.

HAQUE, A. *et al.* Association between vasoactive-inotropic score and mortality in pediatric septic shock. **Indian pediatrics**, [S. l.], v. 52, n. 4, p. 311–313, 2015.

HERNÁNDEZ, Glenn; TEBOUL, Jean-Louis; BAKKER, Jan. Norepinephrine in septic shock. **Intensive care medicine**, [S. l.], v. 45, n. 5, p. 687–689, 2019.

HOLLENBERG, Steven M. Vasoactive Drugs in Circulatory Shock. **American journal of respiratory and critical care medicine**, [S. l.], v. 183, n. 7, p. 847–855, 2011.

HOSMER, David W., Jr; LEMESHOW, Stanley; STURDIVANT, Rodney X. (org.). Interpretation of the Fitted Logistic Regression Model. *In*: **Applied Logistic Regression**. 3rd. ed. [S. l.]: Wiley, 2013. p. 49–88. *E-book*.

JENTZER, Jacob C. *et al.* Pharmacotherapy update on the use of vasopressors and inotropes in the intensive care unit. **Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics**, [S. l.], v. 20, n. 3, p. 249–260, 2015.

LAMBLEN, Simon *et al.* Definitions and pathophysiology of vasoplegic shock. **Critical care / the Society of Critical Care Medicine**, [S. l.], v. 22, n. 1, p. 174, 2018.

LAMPIN, M. E. *et al.* Noradrenaline use for septic shock in children: doses, routes of administration and complications. **Acta Paediatrica**, [S. l.], v. 101, n. 9, p. e426–e430, 2012.

MCINTOSH, Amanda M. *et al.* Validation of the Vasoactive-Inotropic Score in Pediatric Sepsis. **Pediatric Critical Care Medicine**, [S. l.], v. 18, n. 8, p. 750–757, 2017.

MORIN, Luc *et al.* Refractory septic shock in children: a European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care definition. **Intensive care medicine**, [S. l.], v. 42, n. 12, p. 1948–1957, 2016.

MUSICK, Matthew A.; LOFTIS, Laura L.; KENNEDY, Curtis E. Comparing Vasoactive-Inotropic Score Reporting Strategies in the PICU Relative to Mortality Risk. **Pediatric Critical Care Medicine**, [S. l.], v. 19, n. 12, p. 1130–1136, 2018.

RHODES, J. F. *et al.* Cardiac arrest in infants after congenital heart surgery. **Circulation**, [S. l.], v. 100, n. 19 Suppl, p. II194–II199, 1999.

RUSSELL, James A. Vasopressor therapy in critically ill patients with shock. **Intensive care medicine**, [S. l.], v. 45, n. 11, p. 1503–1517, 2019.

SETHI, Sidharthkumar *et al.* Vasoactive Inotrope Score as a tool for clinical care in children post cardiac surgery. **Indian Journal of Critical Care Medicine**, [S. l.], v. 18, n. 10, p. 653, 2014.

VENTURA, Andréa M. C. *et al.* Double-Blind Prospective Randomized Controlled Trial of Dopamine Versus Epinephrine as First-Line Vasoactive Drugs in Pediatric Septic Shock. **Critical care**

medicine, [*S. l.*], v. 43, n. 11, p. 2292–2302, 2015.

VINCENT, Jean-Louis; DE BACKER, Daniel. Circulatory shock. **The New England journal of medicine**, [*S. l.*], v. 369, n. 18, p. 1726–1734, 2013.

WEIL, M. H.; SHUBIN, H. Proposed reclassification of shock states with special reference to distributive defects. **Advances in experimental medicine and biology**, [*S. l.*], v. 23, n. 0, p. 13–23, 1971.

WEISS, Scott L. *et al.* Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. **Intensive care medicine**, [*S. l.*], v. 46, n. Suppl 1, p. 10–67, 2020.

WERNOVSKY, G. *et al.* Postoperative Course and Hemodynamic Profile After the Arterial Switch Operation in Neonates and Infants : A Comparison of Low-Flow Cardiopulmonary Bypass and Circulatory Arrest. **Circulation**, [*S. l.*], v. 92, n. 8, p. 2226–2235, 1995.

WHEELER, Derek S.; CARCILLO, Joseph A., Jr. Shock. *In*: WHEELER, Derek S.; WONG, Hector R.; SHANLEY, Thomas P. (org.). **Pediatric Critical Care Medicine - Volume 1: Care of the Critically Ill or Injured Child**. Second ed. [*S. l.*]: Springer, 2014. p. 371–400. *E-book*.

ARTIGO

(Submetido ao *Pediatric Critical Care Medicine*)

Title: Is there a role for the Vasoactive-inotropic Score (VIS) as a prognosis tool in pediatric septic shock?

Short title: VIS and pediatric septic shock

Authors: Ian T. Sousa ¹; Jefferson P. Piva ^{1,2}; Paulo Roberto A. Carvalho ²

Affiliations: ¹ Postgraduate Program in Child and Adolescent Health, UFRGS university, Porto Alegre, Brazil. ² Division of Pediatric Emergency and Critical Care Medicine, Hospital de Clínicas de Porto Alegre - UFRGS university, Porto Alegre, Brazil.

ABSTRACT

Objective: The Vasoactive-inotropic score (VIS) has been successfully used to predict mortality in children submitted to cardiac surgery with controversial results in other groups of patients. The present study aims to evaluate the role of VIS for patients with septic shock in the PICU and its correlation with mortality. **Design:** Historical cohort. **Setting:** 13-bed pediatric ICU of a tertiary university hospital in South of Brazil. **Patients:** Patients between 1 month and 18 years old admitted between January 2016 and July 2018 with septic shock. **Intervention:** None. **Main results:** 181 admissions due to septic shock were identified, with a mortality rate of 28.7%. VIS showed a poor discrimination capacity to mortality prediction, with an area under the ROC curve of 0.69. Adopting VIS values around 20 or 25 were strongly associated with mortality, with an odds ratio ranging from 3.4 (95% CI, 1.7-6.8) to 4.4 (95% CI, 2.2-8.8), depending on the reporting cutoff. Increasing these thresholds to values such as 150 or 200, as proposed in other studies, were not associated with better accuracy to predict mortality or stronger association with it. **Conclusion:** VIS evaluates predominantly the cardiovascular pharmacological support, however, it was not able to accurately predict the mortality of children with septic shock. As septic shock is a complex clinical entity affecting multiple organs, this partial assessment is inaccurate to predict death. Otherwise, VIS can be used as a surrogate of severity of illness, enabling comparison

between groups of children with septic shock and alerting for the moment to choose alternative therapeutic options.

INTRODUCTION

Circulatory shock corresponds to cardiovascular failure, characterized by an imbalance between oxygen supply and tissue metabolic demands (1). It is a common condition in pediatric patients secondary to a wide diversity of infectious diseases (virus, bacterial and fungal infection) with a high mortality rate if not promptly addressed. Early identification of clinical signs of shock, such as tachycardia, oliguria or impaired peripheral perfusion should guide the hemodynamic support, not delaying fluid infusion and/or vasoactive therapy (2).

Recent guidelines recommend earlier initiation of vasoactive drugs in order to prevent fluid overload and to hasten hemodynamical stabilization (3). These drugs are used to provide either vasopressor or inotropic support depending on the patients needs, showing a non-linear dose-response curve and a synergic effect with the association of multiple drugs (4). Many scores have been proposed to summarize the use of vasoactive drugs in order to compare hemodynamic support between patients. Among them, the Vasoactive-inotropic Score (VIS), calculated by the sum of all doses with each dose multiplied by a factor depending on the drug, has been validated for patients after cardiac surgery. A VIS higher than 20 over the first 48 hours on the pediatric intensive care unit (PICU) after cardiac surgery showed a good correlation with a higher risk of mortality or complications (5).

More recently, VIS was extrapolated to non-surgical patients, in particular to patients with septic shock (6, 7). However, despite having already been validated as a surrogate for severity of illness in post-cardiac surgery patients, its use for patients with septic shock is still controversial (7, 8). Nevertheless, in 2016 the European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care included the VIS among the criteria to define refractory septic shock. A VIS of 200 was proposed by the specialists as the ideal threshold to define refractory septic shock (9). The latest Surviving Sepsis Guideline suggests this definition as a parameter to consider escalation treatment options, like extracorporeal

hemodynamic support, addressing the need to properly quantify the support with vasoactive drugs.

If confirmed its role as a surrogate to severity of illness in patients with septic shock, VIS might be used to quantify the hemodynamic support required by the patient. Therefore, the present study aims to evaluate VIS predictive capability and its strength of association with mortality for pediatric septic shock patients.

METHODS

We conducted a historical cohort enrolling all children with septic shock admitted to a 13-bed PICU of a tertiary university hospital in South of Brazil. The study was approved by the local research ethics committee (CAAE 65411517.1.0000.5327). The hospital is a nationwide reference for onco-hematological and genetic disorders as well as developing very active programs of liver and bone marrow transplant. Annually are admitted to this PICU between 550 and 650 patients from 1 month to 18 years old, with a mortality rate close to 5%.

Every admission between January 2016 and July 2018 was screened. The inclusion criteria were children with a confirmed or presumptive diagnosis of septic shock according to the international guidelines for recognition and treatment of pediatric sepsis (3, 10) and treated with at least one hour of continuous infusion of vasoactive medication. Just the first treatment for each admission was considered.

Patients were excluded if vasoactive drugs infusion began before PICU admission, those with preexisting renal or cardiac disease, those admitted post liver transplant, those with end-of-life care decisions prior to current admission or those with incomplete data on electronic health records.

Data collection was performed by the same researcher (I.S.) and in case of doubt, the case was discussed with the senior researcher (J.P.). Demographics data, including presence of complex chronic conditions as previously defined (11), were obtained from electronic health records review and PICU database. The VIS was calculated using previously published formula (5) ($VIS = \text{dopamine } (\mu\text{g/kg/min}) + \text{dobutamine } (\mu\text{g/kg/min}) + [10 \times \text{milrinone } (\mu\text{g/kg/min})] + [100 \times \text{epinephrine } (\mu\text{g/kg/min})] + [100 \times \text{norepinephrine}$

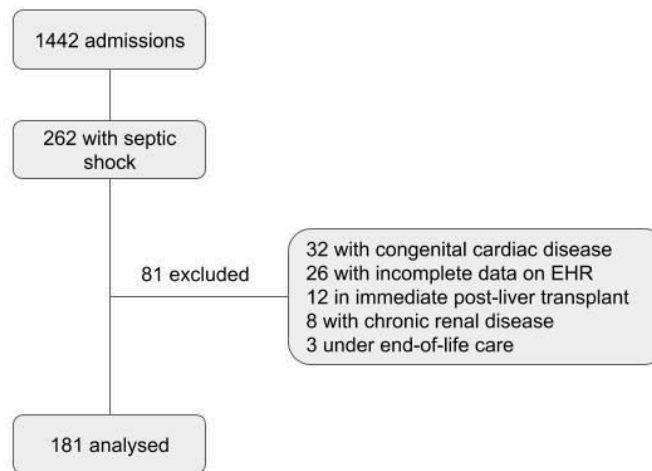
($\mu\text{g/kg/min}$) + [10,000 x vasopressin (U/kg/min)]) every hour for the first 48 hours of vasoactive drugs use, and no longer recorded if there was more than a 12-hour period without further use.

Assuming a mortality rate of 25% for septic shock obtained from the PICU database, and a sensibility of 0.71 and specificity of 0.80 of the VIS to predict mortality, sample size was estimated in 145, with a 95% confidence interval and a precision of 0.15. Continuous variables were presented as median and interquartile range, with differences between groups assessed using the Mann-Whitney U test, considering a p-value of 0.05. Categorical variables were described in frequencies, differences between groups evaluated using chi-square test, considering a p-value of 0.05. Association between them was evaluated through its relative risk (RR) and corresponding 95% confidence interval (95% CI). Statistical analyses were performed using Python with Pandas and SciPy libraries (12–14).

Different VIS reporting cutoffs were evaluated, using the maximum value, cumulative, median or a value at a specific hour of infusion in the first 12, 24 and 48 hours. Each recording cutoff was dichotomized in “low VIS” and “high VIS”, using the ROC curve to define the best threshold or considering points previously described (20, 50, 100, 150 and 200), in order to estimate its strength of association with mortality (6, 9). Confounding variables were evaluated in bivariate regression paired with VIS and considered for a multivariate regression when it resulted in a change greater than 10% in the regression coefficient.

RESULTS

Over the 30-months period, there were 1442 admissions, being 262 included for analysis. Of these, 81 were excluded as shown in Figure 1, leaving 181 admissions of 175 patients, whose general characteristics are described in Table 1.

Figure 1: Inclusion diagram

From the 181 admissions analyzed, 128 (71%) were from patients with at least one complex chronic condition, being 41 (32%) with oncologic diseases and 11 (8.6%) with previous bone marrow transplant. The overall mortality rate in this sample was 28.7%, with a higher mortality rate among patients admitted to the PICU from the pediatric oncologic ward [55%; RR 2.4 (1.5-3.6)]. When analyzing the influence of associated comorbidities on the outcome, it was observed similar mortality rates between groups.

Vasoactive drugs prescription was mostly similar between survivors and non-survivors, being norepinephrine the preferred drug, used in 83% of the sample, either as monotherapy or in combination with other drugs. Vasopressin, however, was more frequently used in the non-survivors [66% vs 34%; RR 2.7 (1.7-4.2)], always as a second-line vasopressor, associated with norepinephrine or epinephrine. As expected, the groups also differed regarding PIM-2, with a higher score for non-survivors (Table 1).

Table 1: Demographics data

Characteristic	All (181) ^a	Non-survivors (52) ^a	Survivors (129) ^a	Statistic ^b
Female	75 (41%)	24 (32%)	51 (68%)	1.3 (0.8-2.1)
Age (years)	1.3 (0.3-5.2)	3.7 (0.8-11.2)	1.1 (0.3-3.1)	< 0.001
PICU length of stay (days)	9 (5.1-14.4)	8.1 (2.2-15.7)	9.1 (5.8-13.7)	0.13
Vasoactive drugs prescription				
Norepinephrine	151 (83%)	46 (30%)	105 (70%)	1.5 (0.7-3.2)
Epinephrine	52 (29%)	20 (38%)	32 (62%)	1.5 (1.0-2.4)
Milrinone	35 (19%)	14 (40%)	21 (60%)	1.5 (0.9-2.5)
Vasopressin	15 (8%)	10 (66%)	5 (34%)	2.7 (1.7-4.2)
Dopamine	7 (4%)	0	7 (100%)	0.2 (0.0-3.1)
Dobutamine	3 (2%)	2 (66%)	1 (34%)	2.4 (1.0-5.5)
Admission source				
Another hospital	54 (30%)	16 (30%)	38 (70%)	1.0 (0.6-1.7)
Pediatric ward	41 (23%)	8 (20%)	33 (80%)	0.6 (0.3-1.2)
Emergency department	48 (27%)	9 (19%)	39 (81%)	0.6 (0.3-1.1)
Pediatric oncology ward	33 (18%)	18 (55%)	15 (45%)	2.4 (1.5-3.6)
Operating room	4 (2%)	0	4 (100%)	0.3 (0.2-4.7)
Complex chronic conditions ^c				
None	53 (29%)	11 (20%)	42 (80%)	0.6 (0.4-1.2)
One chronic condition	59 (33%)	18 (30%)	41 (70%)	1.1 (0.7-1.8)
Two chronic conditions	39 (22%)	14 (36%)	25 (64%)	1.3 (0.8-2.2)
Three or more conditions	30 (17%)	9 (30%)	21 (70%)	1.0 (0.6-1.9)
Invasive mechanical ventilation	148 (82%)	45 (31%)	103 (69%)	1.4 (0.7-2.9)
PIM-2 (death risk)	2.3 (1.1-8.0)	4.8 (2.0-24.0)	1.6 (0.9-4.4)	< 0.001

a: median (IQR) or n (%)

b: RR (CI) or p-value

c: according to Feudtner *et al*, 2014

The length of vasoactive drugs infusion was not uniform, being interrupted either by death or clinical improvement. From the whole sample, 7 (4%) used vasoactive

drugs for less than 12 hours, 15 (8%) received between 12 hours and 24 hours, 47 (26%) between 24 hours and 48 hours while 112 (62%) used for 48 hours or more.

The discriminatory capacity for mortality of each VIS reporting cutoff was evaluated using the area under the ROC curve (AUC). All VIS reporting cutoff had a low predictive capacity, with an AUC between 0.64 (0.53-0.73) and 0.69 (0.61-0.75), but showing medians of VIS statistically different between survivors and non-survivors, as shown on Table 2 and illustrated on Figure 2. The maximum VIS in the first 48 hours showed the highest AUC 0.69, but with minimal difference from the others.

Table 2: VIS reporting cutoff comparison

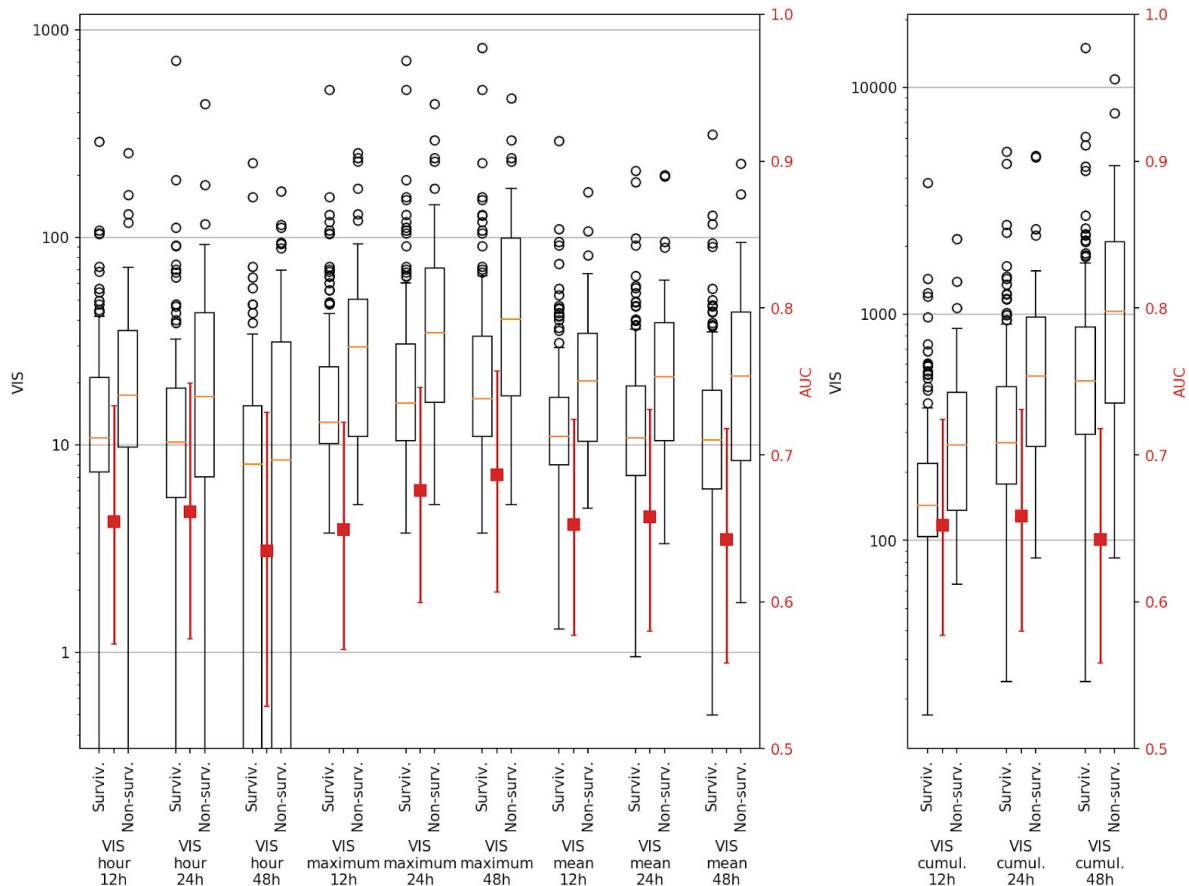
VIS reporting cutoff	All (181)*	Non-survivors (52)*	Survivors (129)*	AUC**
Maximum VIS				
12 hours	17 (11-34)	30 (11-50)	13 (10-24)	0.65 (0.57-0.72)
24 hours	19 (11-45)	35 (16-71)	16 (11-31)	0.68 (0.60-0.75)
48 hours	20 (11-48)	40 (17-99)	17 (11-33)	0.69 (0.61-0.76)
VIS at a specific hour				
12 th hour	11 (8-27)	23 (10-36)	11 (8-22)	0.66 (0.57-0.73)
24 th hour	12 (7-30)	22 (10-47)	11 (7-21)	0.66 (0.58-0.75)
48 th hour	12 (7-25)	21 (7-45)	11 (7-20)	0.64 (0.53-0.73)
Mean VIS				
12 hours	11 (9-22)	20 (10-35)	11 (8-17)	0.65 (0.58-0.73)
24 hours	12 (8-27)	21 (10-39)	11 (7-19)	0.66 (0.58-0.73)
48 hours	11 (7-24)	21 (8-44)	11 (6-18)	0.64 (0.56-0.72)
Cumulative VIS				
12 hours	146 (112-289)	263 (135-448)	143 (104-219)	0.65 (0.58-0.73)
24 hours	296 (196-681)	530 (260-968)	269 (177-478)	0.66 (0.58-0.73)
48 hours	535 (326-1171)	1026 (403-2086)	506 (294-878)	0.64 (0.56-0.72)

Mann-Whitney U test between survivors and non-survivors with $p < 0.05$ for all reporting cutoff

*: median (IQR)

** : Area under the ROC curve (95% CI)

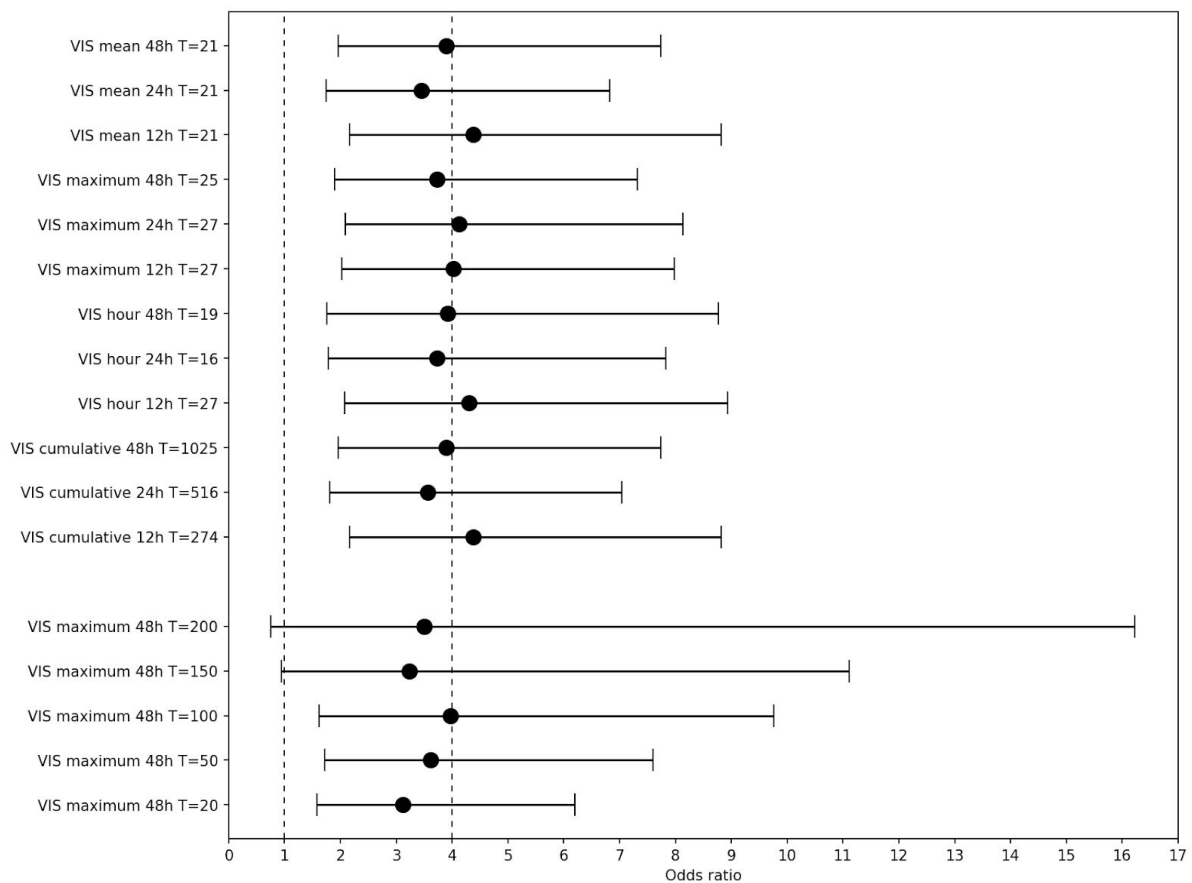
Figure 2: Graphical comparison between VIS reporting cutoffs



The Figure was divided due to higher values for cumulative VIS strategies. The red box represents the AUC and its corresponding 95% confidence interval of each reporting cutoff, corresponding to the right axis

The VIS reporting cutoffs were then assessed for its strength of association with mortality by univariate logistic regression. The odds ratio was calculated using the points of best sensibility/specificity ratio on the ROC curve for each reporting cutoff, as well as using the points previously mentioned in the literature (Figure 3). The points determined using the ROC curves showed an odds ratio ranging between 3.4 (95% CI, 1.7-6.8) and 4.4 (95% CI, 2.2-8.8), while the odds ratio considering the thresholds selected in the literature ranges between 3.1 (95% CI, 1.6-6.2) and 4.0 (95% CI, 1.6-9.8). The thresholds of 150 (OR 3.2; 95% CI, 0.9-11.1) and 200 (OR 3.5; 95% CI, 0.8-16.2) were the least accurate among all thresholds analyzed, both without statistical association with mortality (confidence intervals include the null value).

Figure 3 - Odds ratio for each reporting cutoff



On the 'y' axis, "T" corresponds to the threshold considered for each reporting cutoff. The first portion of the vertical axis corresponds to thresholds obtained from the ROC Curve of each one. The second portion corresponds to thresholds previously described for VIS

In order to identify possible confounding variables, covariates described in Table 3 were evaluated using bivariate regressions. None of the described covariables had a significant impact on the log odd ratio, all of them with a "delta-beta" ($\Delta\beta$) less than 10%. Thus, despite a low discrimination capacity, VIS showed a strong association to clinical severity, being independently related to mortality. Patients with "high" VIS (higher than 25) in the first 48 hours of vasoactive drugs infusion had 3.7 times greater chance to die when compared with patients with "low" VIS.

Table 3: Strength of association between VIS and mortality controlling for possible covariables

Covariable	aOR*	95% CI	<i>p</i>	$\Delta\beta^{**}$
Onco-hematological	3.7	1.9-7.4	0.04	-0.12%
Bone marrow transplant	4.0	2.0-7.9	0.10	-4.66%
Three or more chronic conditions	3.7	1.9-7.3	0.93	0.04%

The crude odds ratio of the maximum VIS in 48 hours above 25 to mortality is 3.72

*aOR: Odds ratio for maximum VIS in 48 hours above 25 to mortality controlling for each covariable

** $\Delta\beta$: log odds ratio change in bivariate regression

DISCUSSION

In this study VIS showed a strong association with mortality in children with septic shock, however we understand it is only a partial assessment of a complex clinical condition. This could justify its lack of accuracy to predict death among these patients, as it has been indicated in previous studies (7, 8). Nevertheless, this association with mortality grants it a role as a surrogate of severity of illness, reflecting the cardiovascular support required by the patient, and, therefore, could be used as a parameter to recommend escalation of therapies. But, contrasting with previously published expert opinions (9), we demonstrated that the best VIS threshold is around 20 or 25, since values greater than this didn't improve its accuracy or strength of association with mortality.

The complexity of the clinical presentation of septic shock, especially in children, is influenced by several factors related to the patient (e.g.: developing immune system or previously healthy versus immunosuppressed children), to the pathogen (e.g.: virus, bacterial or fungal infections) and the interaction between them (3, 15). Depending on this interaction, it evolves rapidly with multiple organ dysfunction, whilst the cardiovascular system being one of them. Trying to predict mortality analyzing only the cardiovascular support needed by the patient might overestimate the role of this system on the overall clinical condition. But, despite being a partial assessment, the cardiovascular support, hence the VIS, should reflect the severity of illness and intuitively be related to mortality. Confirming this hypothesis, all reporting cutoffs showed a strong association with mortality. The best thresholds found in different reporting cutoffs were around to 20 and 25, which are

equivalent to 0.20 or 0.25 mcg/kg/min of norepinephrine or epinephrine. Analyzing in particular the threshold of 200 for the VIS, used in the definition of refractory septic shock of the European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care in 2016, the results demonstrate that it has the worst precision and accuracy to predict mortality, with no increase in the strength of association (9).

The use of 20 or 25 as a threshold for the VIS allows the identification of patients with more than 3 times greater chance of death. These thresholds, however, should not be considered as limits to the vasoactive drugs infusion support, but rather as a reference for interpreting the severity of illness. It might help to choose the right moment to change therapeutic decisions, such as the indication of extracorporeal life support, as mentioned in the latest edition of the Surviving Sepsis Campaign (3).

Confounding variables, such as the presence of comorbidities like oncological diseases could be related to a chronic inflammatory state (16) and lead to greater resistance to the use of catecholamines (4). However, the presence of comorbidities or onco-hematological disease didn't interfere with the strength of association between the VIS and mortality. Previous studies have shown that oncologic diseases have higher mortality rates due to septic shock (17), but its relation with a greater cardiovascular dysfunction, especially for patients after hematopoietic stem cell transplant (18), might have been underestimated in our sample due to the small number of patients in this subgroup. Further studies to specifically evaluate this subgroup could help to enhance the VIS association with mortality and its discriminatory capacity.

The most frequent vasoactive drug prescribed was norepinephrine, reflecting a clinical preference in our PICU, in agreement with current guidelines and literature (3, 19). Despite the lack of evidence comparing norepinephrine with other vasopressors in children, it has been preferred among pediatricians extrapolating from the results in adult patients (20). Among the differences presented between survivors and non-survivors, the more frequent use of vasopressin among non-survivors is probably related to its role established in the Surviving Sepsis Guidelines as a second-line vasopressor (3). Previous studies have shown that the addition of vasopressin to hemodynamic support reduces the VIS, contributing to the use of lower doses of norepinephrine, however it didn't decrease mortality of these patients (21, 22). There is no established protocol in our PICU regarding the moment to initiate vasopressin, being more frequently used as a rescue therapy

in patients using 0.50 mcg/kg/min or more of norepinephrine or for those with a rapid hemodynamic deterioration.

The study has limitations inherent to the method used based on a retrospective analysis from a single center. Nevertheless, the data obtained are in accordance with other studies that evaluated the VIS score in children (7, 8). These results can contribute to the discriminatory capacity and strength of association of the VIS with mortality in patients with septic shock. New prospective studies could further clarify the association of the VIS and mortality in different subgroups of children, in order to increase the accuracy and precision of the score.

CONCLUSION

The VIS is a promising prognosis tool to quantify the hemodynamic support in patients with septic shock, but without an accurate cutoff point to predict mortality. Since it evaluates mainly the cardiovascular compromise in a multisystemic condition, this poor capacity is justifiable, but it grants the score a strong association with severity of illness in these patients. Therefore, it can be used as a surrogate to compare patients in regard to the severity of illness but not to predict mortality.

The results obtained are insufficient to recommend a specific reporting cutoff, since all of them showed similar discrimination capacity and strength of association with mortality. Nevertheless, regardless of the reporting cutoff used, the results showed that the best threshold to dichotomize VIS is around 20 or 25, when complementary therapeutic options should be considered, and that a higher VIS does not increase its strength of association with mortality.

REFERENCES

1. Vincent J-L, De Backer D: Circulatory shock. *N Engl J Med* 2013; 369:1726–1734
2. Deep A, Goonasekera CDA, Wang Y, et al.: Evolution of haemodynamics and outcome of fluid-refractory septic shock in children. *Intensive Care Med* 2013; 39:1602–1609
3. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, et al.: Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Intensive*

Care Med 2020; 46:10–67

4. Jentzer JC, Coons JC, Link CB, et al.: Pharmacotherapy update on the use of vasopressors and inotropes in the intensive care unit. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2015; 20:249–260
5. Gaies MG, Gurney JG, Yen AH, et al.: Vasoactive–inotropic score as a predictor of morbidity and mortality in infants after cardiopulmonary bypass*. *Pediatr Crit Care Med* 2010; 11:234–238
6. Haque A, Siddiqui NR, Munir O, et al.: Association between vasoactive-inotropic score and mortality in pediatric septic shock. *Indian Pediatr* 2015; 52:311–313
7. McIntosh AM, Tong S, Deakyne SJ, et al.: Validation of the Vasoactive-Inotropic Score in Pediatric Sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2017; 18:750–757
8. Musick MA, Loftis LL, Kennedy CE: Comparing Vasoactive-Inotropic Score Reporting Strategies in the PICU Relative to Mortality Risk. *Pediatr Crit Care Med* 2018; 19:1130–1136
9. Morin L, Ray S, Wilson C, et al.: Refractory septic shock in children: a European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care definition. *Intensive Care Med* 2016; 42:1948–1957
10. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al.: Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 2013; 39:165–228
11. Feudtner C, Feinstein JA, Zhong W, et al.: Pediatric complex chronic conditions classification system version 2: updated for ICD-10 and complex medical technology dependence and transplantation. *BMC Pediatr* 2014; 14:199
12. Virtanen P, Gommers R, Oliphant TE, et al.: SciPy 1.0: fundamental algorithms for scientific computing in Python. *Nat Methods* 2020; 17:261–272
13. McKinney W: Data Structures for Statistical Computing in Python. In: Proceedings of the 9th Python in Science Conference. SciPy; 2010. p. 56–61.
14. Van Rossum G, Drake FL: Python 3 Reference Manual: (Python Documentation Manual Part 2). CreateSpace Independent Publishing Platform; 2009.
15. Garcia PCR, Tonial CT, Piva JP: Septic shock in pediatrics: the state-of-the-art. *J Pediatr* 2020; 96 Suppl 1:87–98
16. Imbesi S, Musolino C, Allegra A, et al.: Oxidative stress in oncohematologic diseases: an update. *Expert Rev Hematol* 2013; 6:317–325
17. Lindell RB, Nishisaki A, Weiss SL, et al.: Risk of Mortality in Immunocompromised Children With Severe Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med* 2020; 48:1026–1033
18. Rotz SJ, Ryan TD, Hlavaty J, et al.: Cardiotoxicity and cardiomyopathy in children and young adult survivors of hematopoietic stem cell transplant [Internet]. *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64 Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/pbc.26600>
19. Russell JA: Vasopressor therapy in critically ill patients with shock. *Intensive Care Med* 2019; 45:1503–1517
20. Morin L, Kneyber M, Jansen NJG, et al.: Translational gap in pediatric septic shock

management: an ESPNIC perspective. *Ann Intensive Care* 2019; 9:73

21. Masarwa R, Paret G, Perlman A, et al.: Role of vasopressin and terlipressin in refractory shock compared to conventional therapy in the neonatal and pediatric population: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Crit Care* 2017; 21:1
22. Annane D, Ouanes-Besbes L, de Backer D, et al.: A global perspective on vasoactive agents in shock. *Intensive Care Med* 2018; 44:833–846

CONCLUSÃO

Neste estudo que avaliou o comportamento do escore VIS em pacientes pediátricos com choque séptico concluímos que:

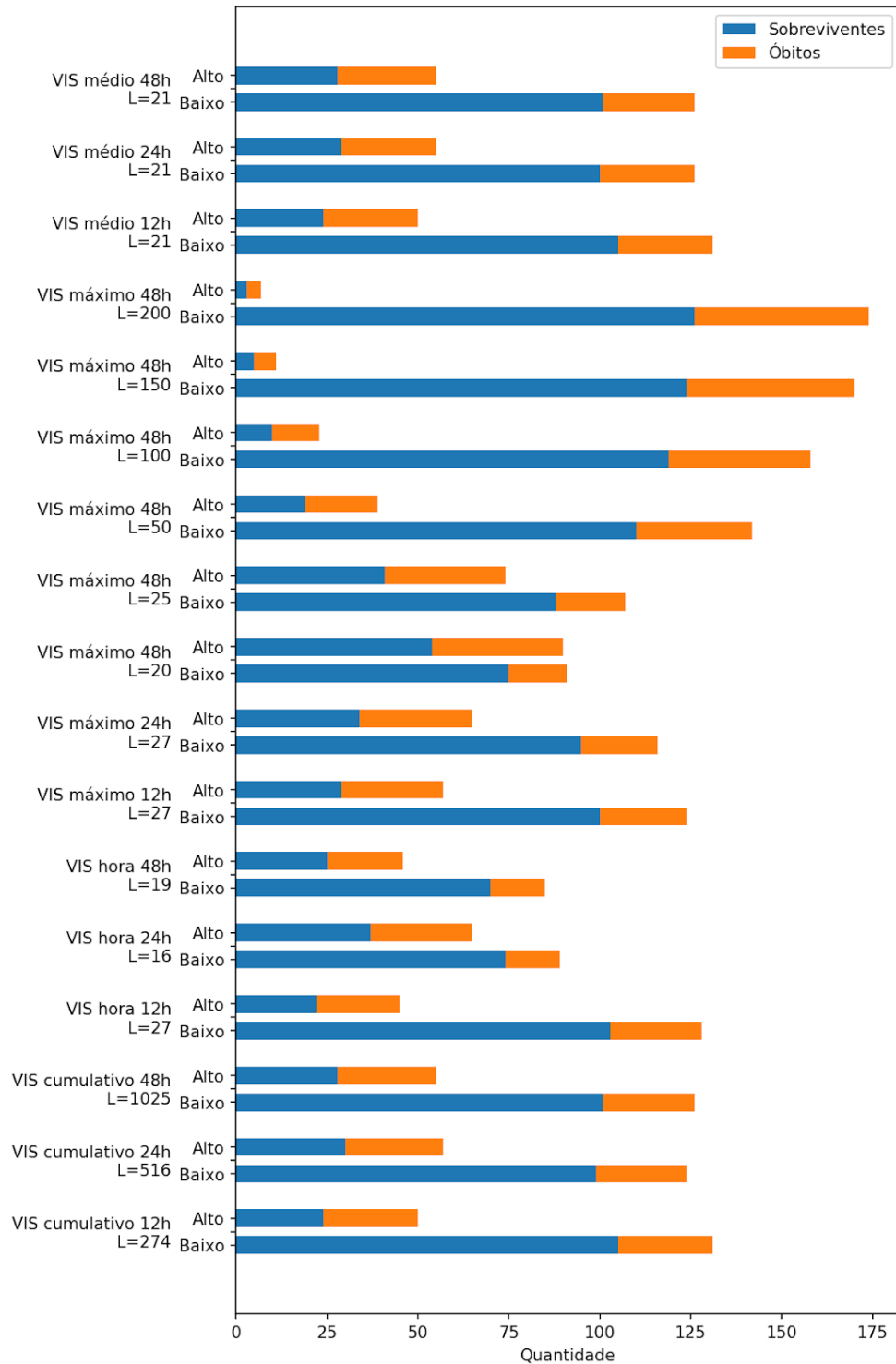
O VIS apresenta baixa capacidade discriminatória para predição de mortalidade em pacientes com choque séptico admitidos ou internados em UTIP

O VIS apresenta, entretanto, forte associação com mortalidade neste grupo de pacientes, correlacionando-se com a gravidade clínica apresentada

A capacidade discriminatória do escore não foi influenciada pela presença de condições crônicas complexas ou de diagnóstico oncológico

APÊNDICE A - Estratégias de interpretação do VIS dicotomizadas

Figura 1A - Estratégias de interpretação do VIS dicotomizadas pelos limiares ideais das curvas ROC



APÊNDICE B - Gráficos de dispersão das estratégias de interpretação do VIS por idade discriminando óbitos e sobreviventes

Figura 1B - VIS máximo em 48 horas por idade discriminando óbitos e sobreviventes

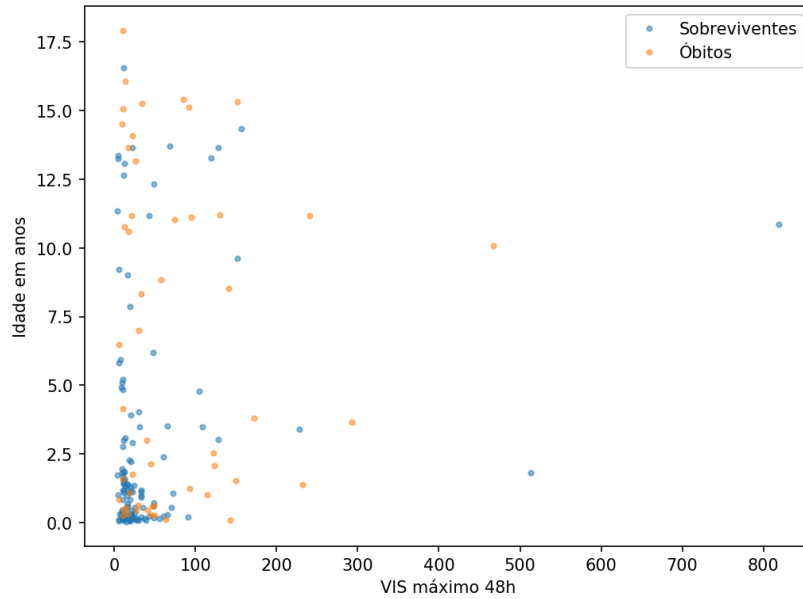


Figura 2B - VIS máximo em 24 horas por idade discriminando óbitos e sobreviventes

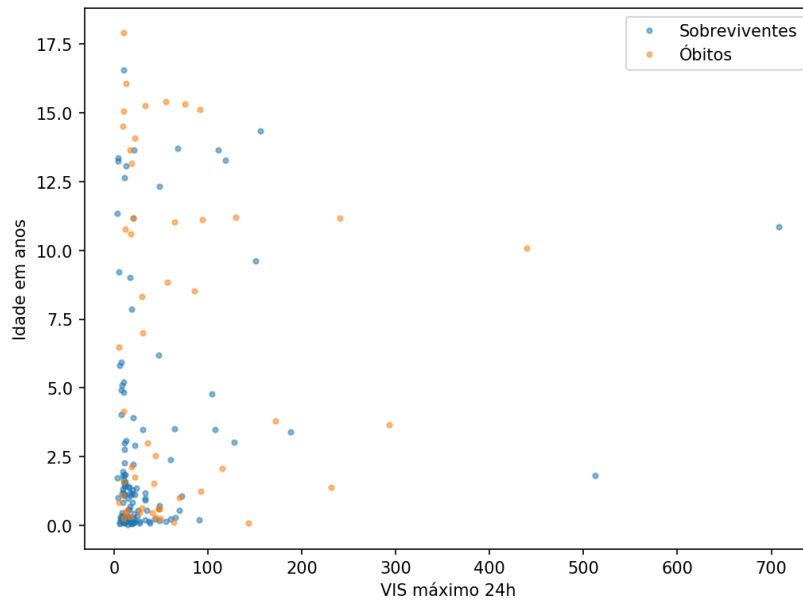


Figura 3B - VIS máximo em 12 horas por idade discriminando óbitos e sobreviventes

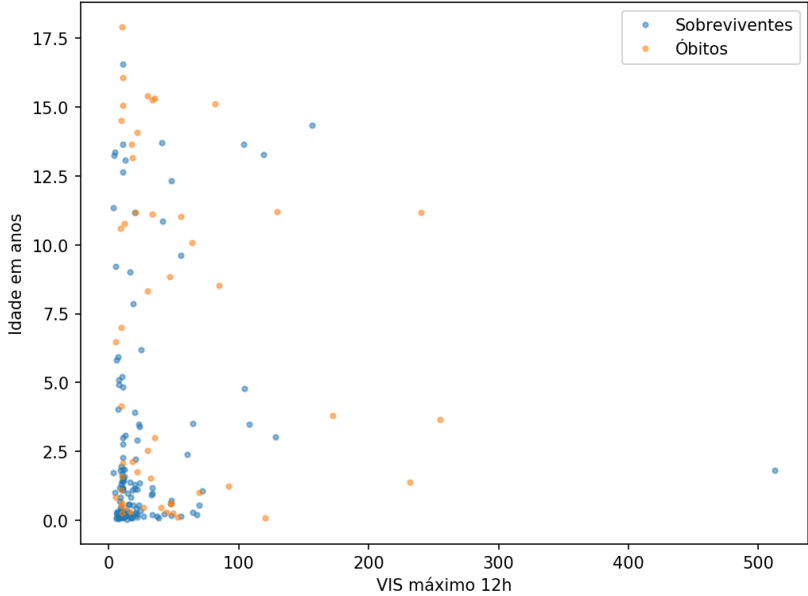


Figura 4B - VIS médio em 48 horas por idade discriminando óbitos e sobreviventes

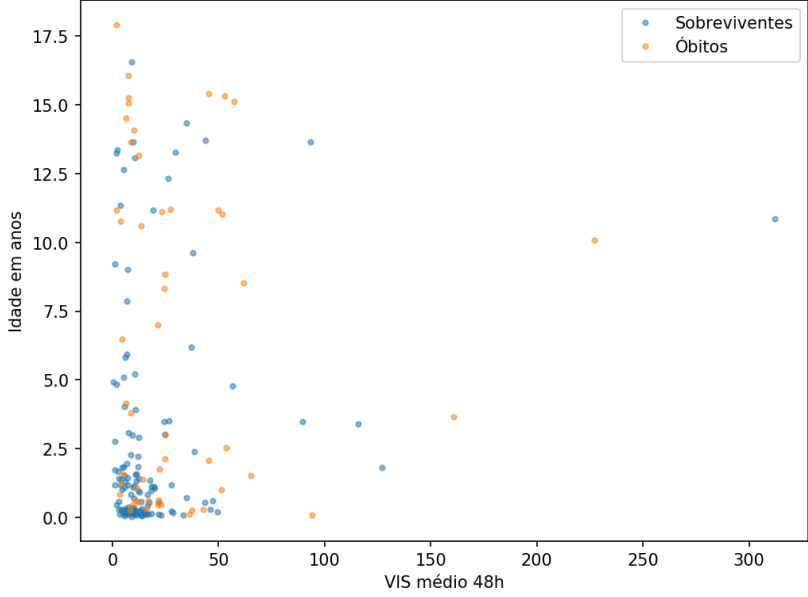


Figura 5B - VIS médio em 24 horas por idade discriminando óbitos e sobreviventes

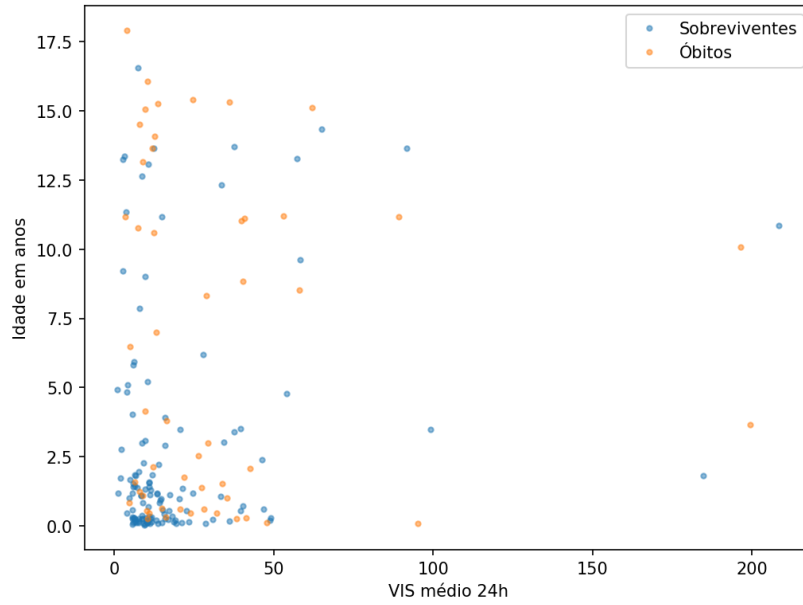


Figura 6B - VIS médio em 12 horas por idade discriminando óbitos e sobreviventes

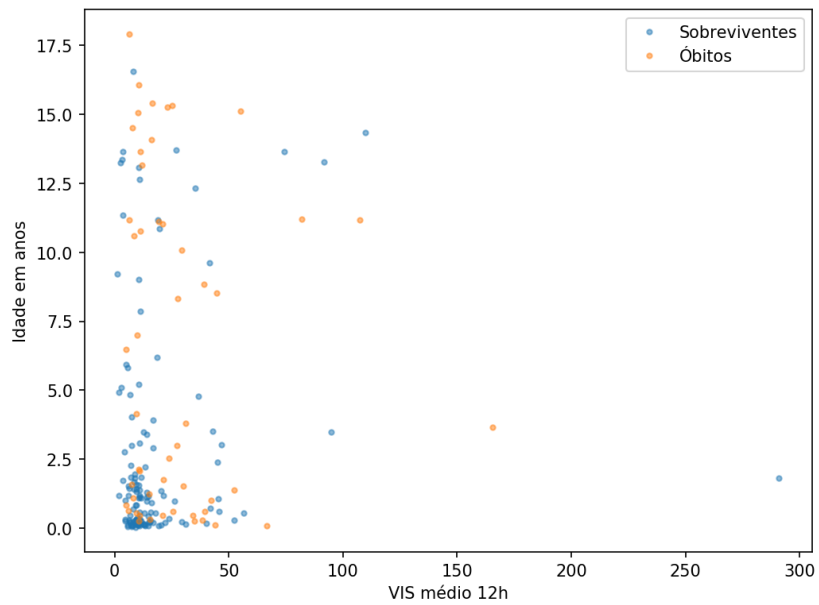


Figura 7B - VIS na 48ª hora por idade discriminando óbitos e sobreviventes

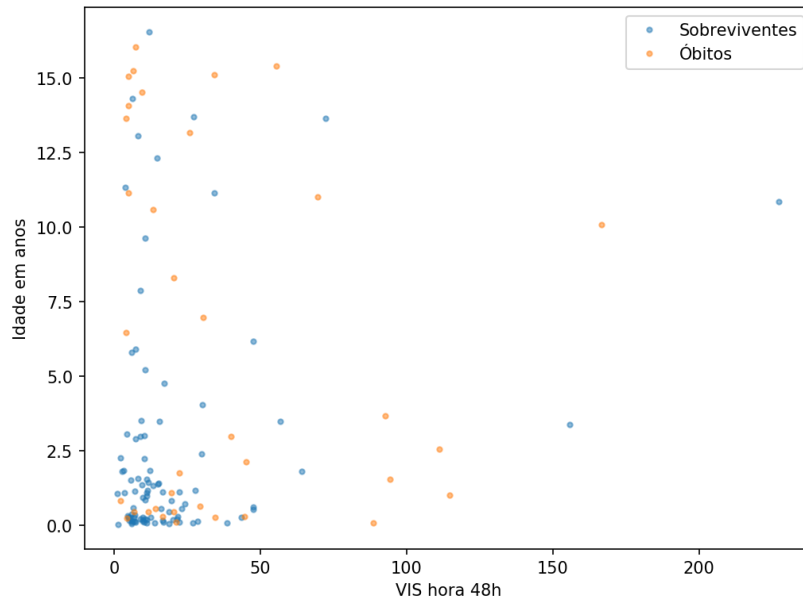


Figura 8B - VIS na 24ª hora por idade discriminando óbitos e sobreviventes

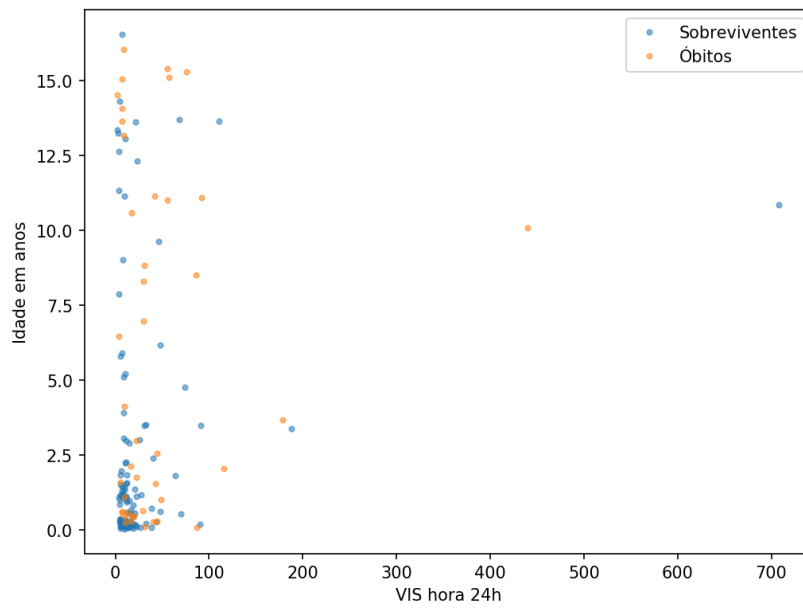


Figura 9B - VIS na 12ª hora por idade discriminando óbitos e sobreviventes

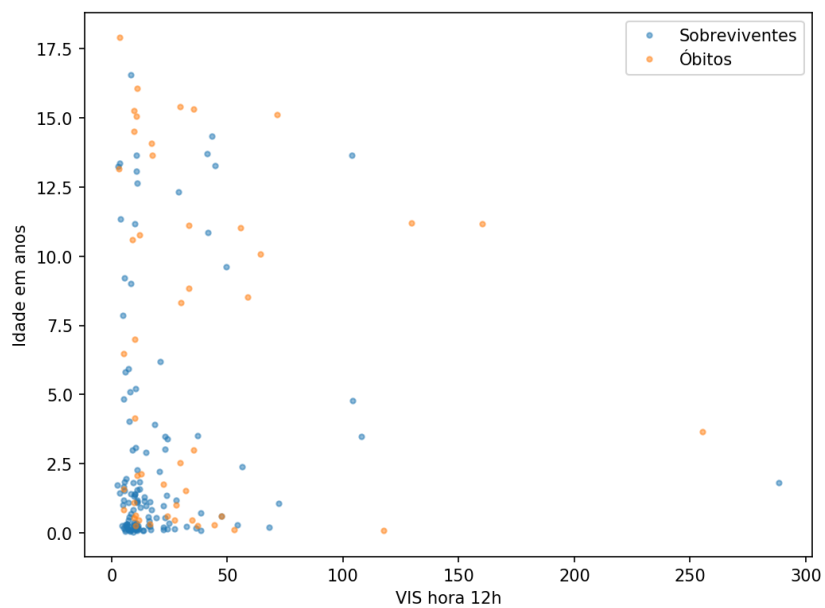


Figura 10B - VIS cumulativo em 48 horas por idade discriminando óbitos e sobreviventes

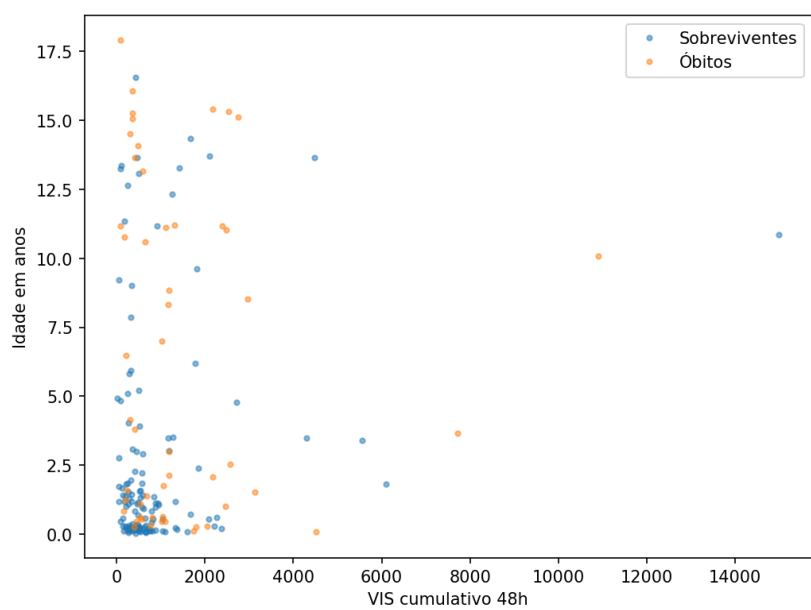


Figura 11B - VIS cumulativo em 24 horas por idade discriminando óbitos e sobreviventes

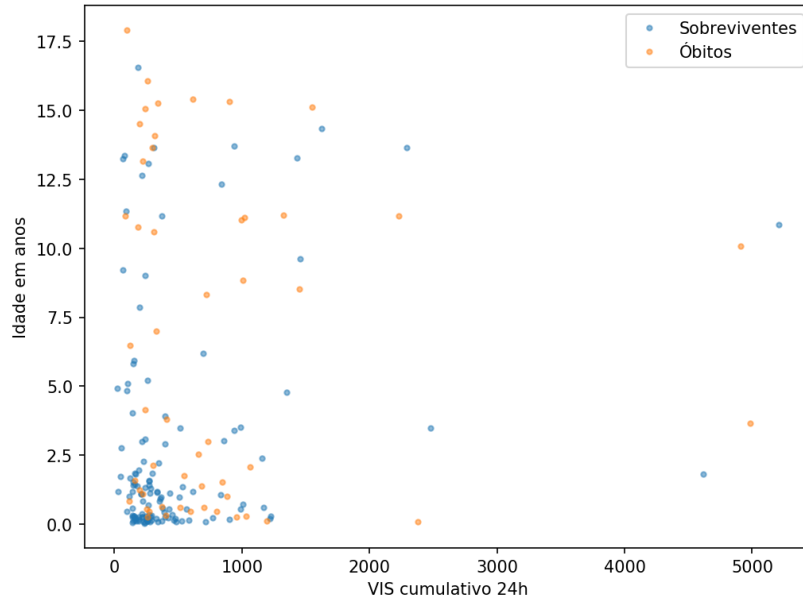
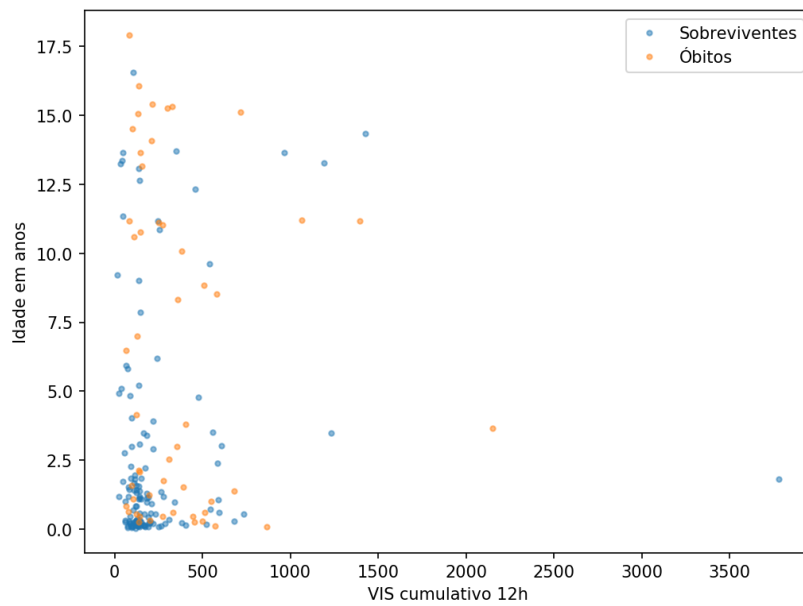


Figura 12B - VIS cumulativo em 12 horas por idade discriminando óbitos e sobreviventes



APÊNDICE C - Curvas ROC das diferentes estratégias de interpretação do VIS

Figura 1C - VIS médio em 48 horas

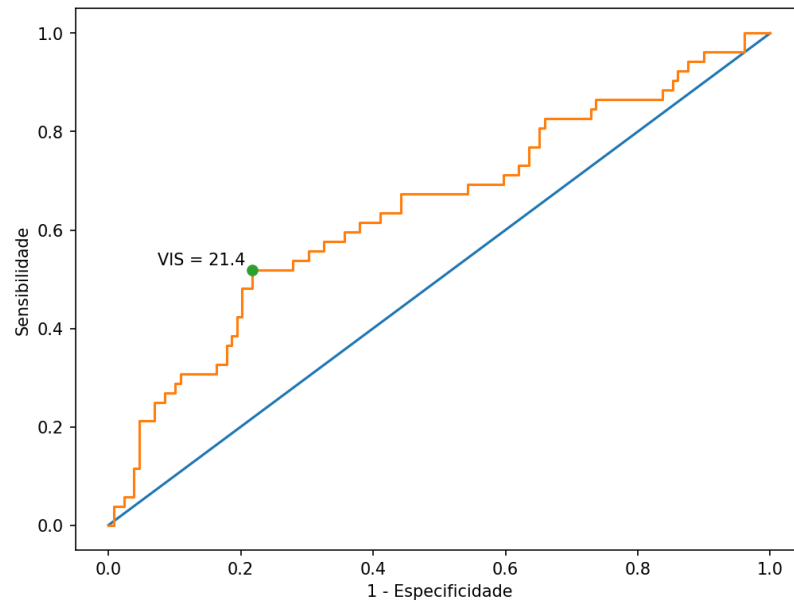


Figura 2C - VIS médio em 24 horas

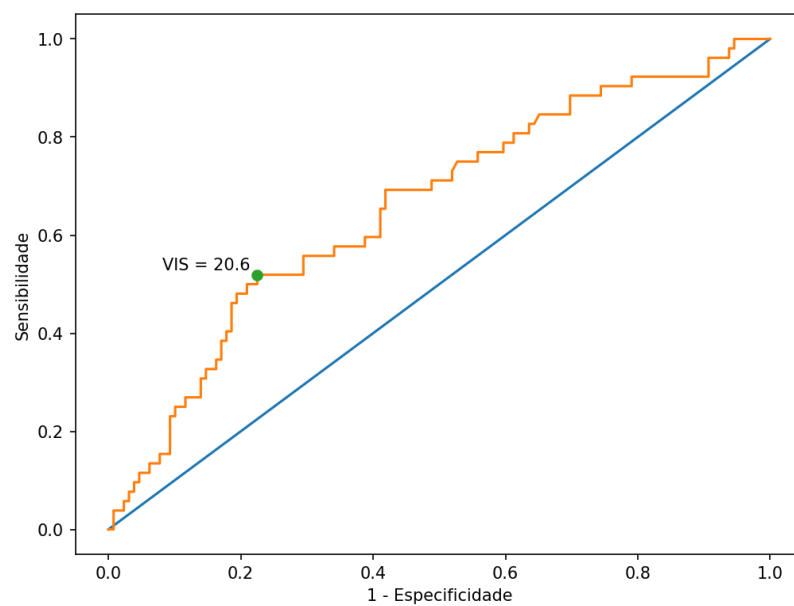


Figura 3C - VIS médio em 12 horas

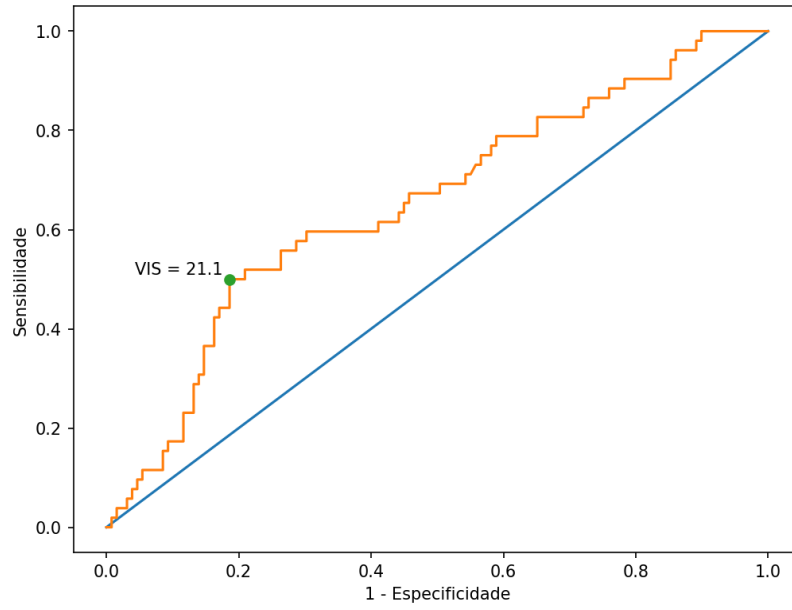


Figura 4C - VIS máximo em 24 horas

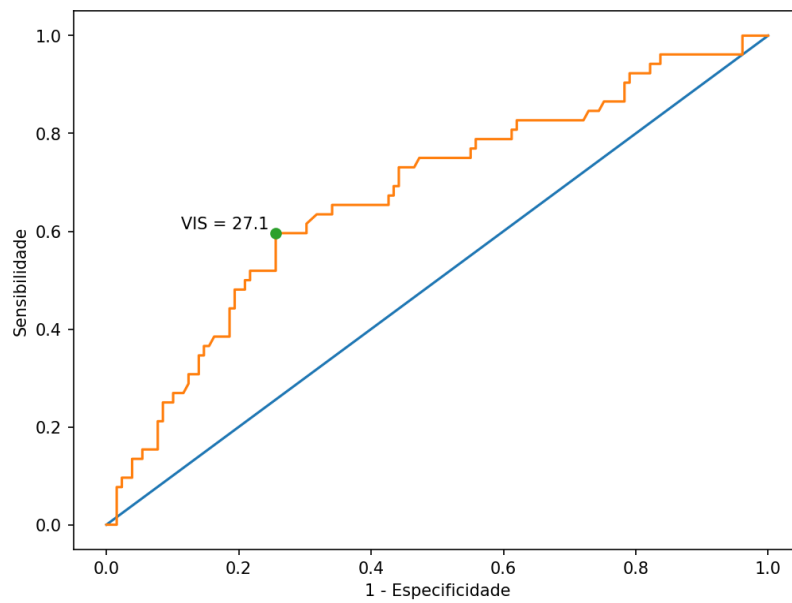


Figura 5C - VIS máximo em 12 horas

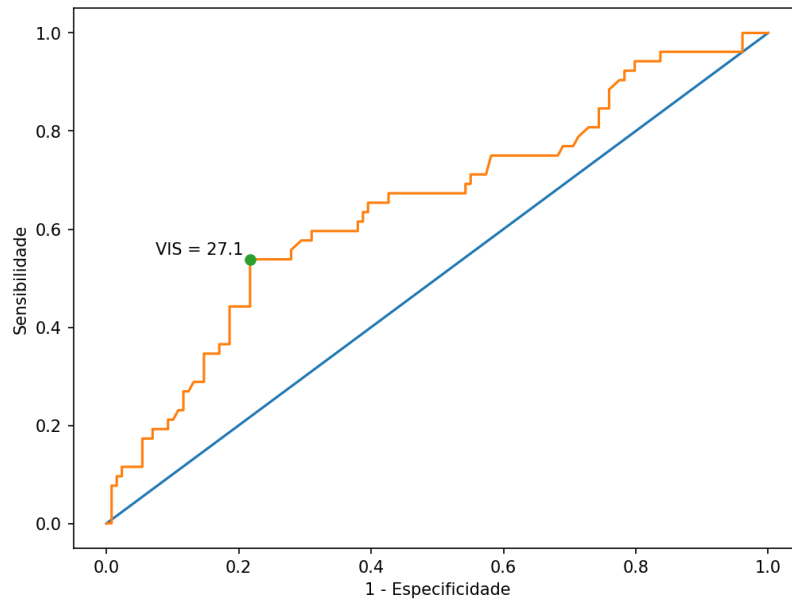


Figura 6C - VIS na 48ª hora

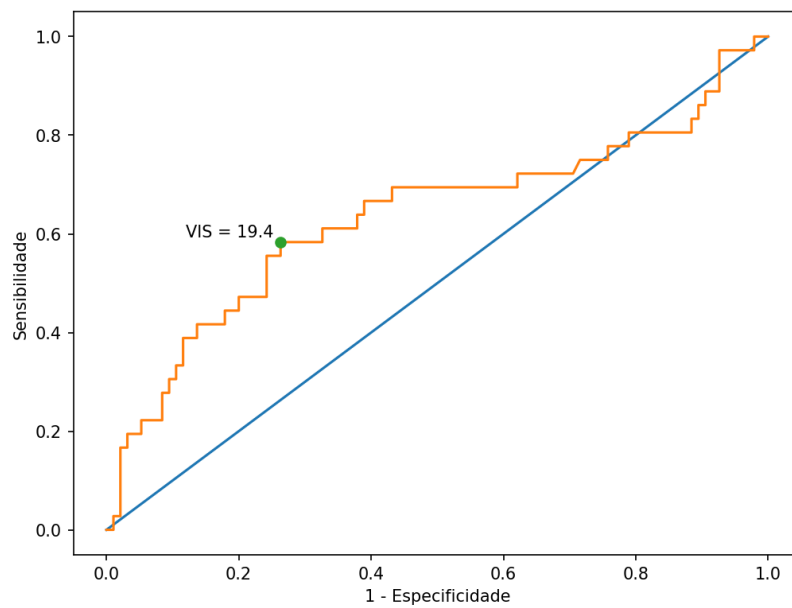


Figura 7C - VIS na 24ª hora

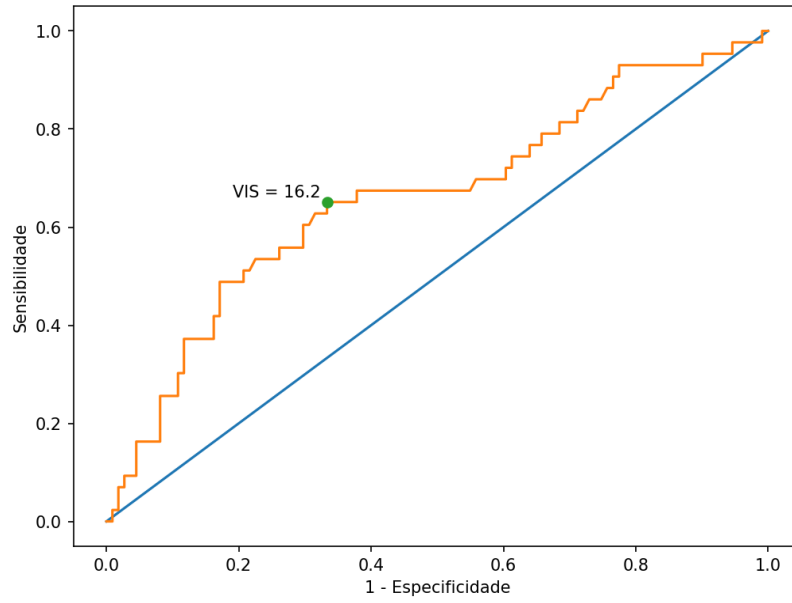


Figura 8C - VIS na 12ª hora

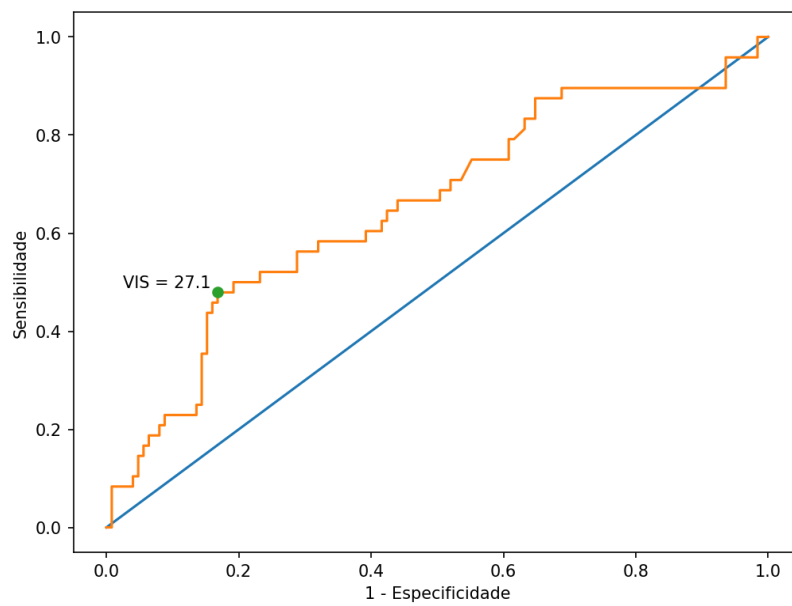


Figura 9C - VIS cumulativo em 48 horas

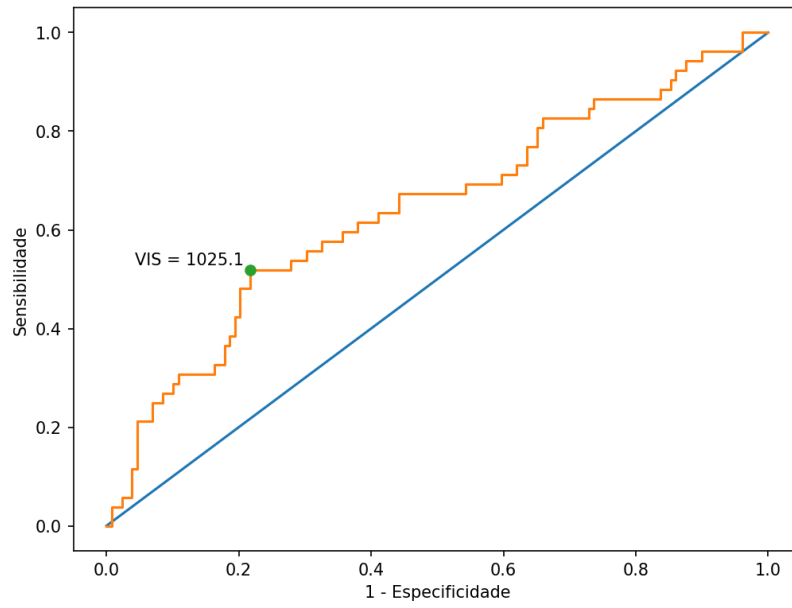


Figura 10C - VIS cumulativo em 24 horas

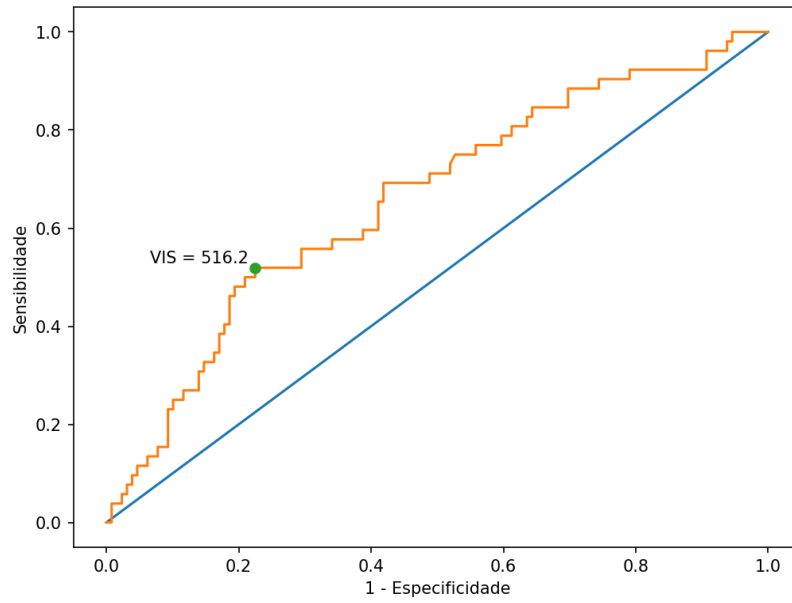
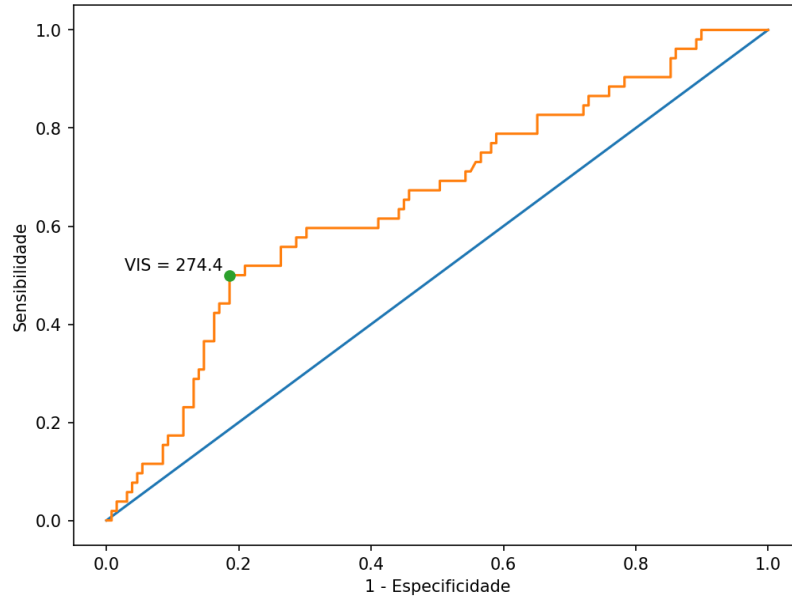


Figura 11C - VIS cumulativo em 12 horas



ANEXO - Parecer de aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Avaliação do Vasoactive-inotropic Score para pacientes com choque séptico na UTI
Pediátrica

Pesquisador: Jefferson Pedro Piva

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 65411517.1.0000.5327

Instituição Proponente: HOSPITAL DE CLINICAS DE PORTO ALEGRE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.689.925

Apresentação do Projeto:

Em 02/05/2018 foi encaminhada ao CEP emenda que visa prorrogação do prazo de encerramento do projeto e alteração nas etapas.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo da presente emenda é atualizar o cronograma do estudo e modificar período de coleta de dados.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não altera.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de emenda de atualização do projeto com pedido de prorrogação do estudo com a seguinte justificativa: "Projeto inicialmente concebido como requisito para conclusão do Programa de Residência Médica em Pediatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, entretanto, considerando a relevância do assunto, foi submetido e aprovado como projeto de mestrado do Programa de Pós-graduação em Saúde da Criança e Adolescente da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, a ser desenvolvido no período entre 2018 e 2019. Além disso, solicitamos que seja ampliado o período em estudo a fim de aumentar a amostra e assim a representatividade desta, visando otimizar a análise estatística a ser desenvolvida e o impacto do estudo. Assim, foram

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229

Bairro: Santa Cecília

CEP: 90.035-903

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3359-7640

Fax: (51)3359-7640

E-mail: cep@hcpa.edu.br

Continuação do Parecer: 2.689.925

modificados o método no que se refere ao período em estudo e o cronograma para coleta de dados."
Data de término do estudo prorrogada para 31/12/2019.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram incluídos os seguintes documentos:

Carta de justificativa da emenda

Novo cronograma do estudo

Relatório parcial

Nova versão do Projeto de 19/04/2018

Recomendações:

Os pesquisadores reiteraram na carta de respostas de 07/05/2018 que solicitam a dispensa de TCLE. Contudo, foi adicionado novo período de coleta até 2019. Nesse caso, este CEP entende que se faz necessário TCLE. Sugere-se que os pesquisadores repensem a estratégia de coleta de dados e incluam TCLE para a coleta prospectiva.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendências emitidas para a emenda no parecer 2.635.432 foram respondidas pelos pesquisadores, conforme carta de respostas adicionada em 07/05/2018. Não apresenta novas pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Emenda submetida em 07/05/2018 aprovada, prorroga prazo de encerramento e altera etapas do cronograma.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_111786_9_E1.pdf	07/05/2018 11:24:20		Aceito
Outros	Carta_de_resposta_ao_CEP.docx	07/05/2018 11:23:49	Ian Teixeira e Sousa	Aceito
Outros	Relatorio_GPPG.pdf	02/05/2018 14:03:31	Ian Teixeira e Sousa	Aceito
Outros	Cronograma.docx	02/05/2018 14:02:00	Ian Teixeira e Sousa	Aceito
Outros	Justificativa_de_emenda.docx	02/05/2018 09:54:40	Ian Teixeira e Sousa	Aceito

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229

Bairro: Santa Cecília

CEP: 90.035-903

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3359-7640

Fax: (51)3359-7640

E-mail: cep@hcpa.edu.br

UFRGS - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
DA UNIVERSIDADE FEDERAL



Continuação do Parecer: 2.689.925

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.docx	19/04/2018 15:46:09	Ian Teixeira e Sousa	Aceito
Outros	Termo_de_compromisso_de_utilizacao_ de_dados.pdf	09/02/2017 21:51:15	Ian Teixeira e Sousa	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Delegacao_de_funcoes.pdf	09/02/2017 21:50:27	Ian Teixeira e Sousa	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	09/02/2017 21:48:48	Ian Teixeira e Sousa	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 04 de Junho de 2018

Assinado por:
Marcia Mocellin Raymundo
(Coordenador)

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229
Bairro: Santa Cecília **CEP:** 90.035-903
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br